

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N.
500

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 19 juillet 1904, à 1 heure

Par F. PONCETTON

LES ÉRUPTIONS CAUSÉES

PAR

L'ANTIPYRINE

Président : M. GILBERT, professeur.

*Juges : { MM. JOFFROY, professeur.
VAQUEZ et DUPRÉ, agrégés.*

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	F. POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
Clinique médicale.	N....
Maladies des enfants	HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.	LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
Clinique gynécologique	TERRIER.
Clinique chirurgicale infantile	LE DENTU.
Professeurs honoraires : MM. JACCOUD, FOURNIER, FARABEUF et DUPLAY	TILLAUX.
	BERGER.
	De LAPERSONNE
	GUYON.
	RUDIN.
	PINARD.
	POZZI.
	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINET
BROCA (Aug.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGRY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Broussais
Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Nous adressons tous nos remerciements à M. le professeur GILBERT, pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

M. le D^r LEREDDE nous en avait indiqué le sujet et donné les premières indications bibliographiques. Nous lui en gardons une très grande reconnaissance.

Nous remercions M. le D^r LEREBoullet pour les documents qu'il nous a communiqués.

Nous voudrions assurer ici, de notre profonde gratitude tous nos maîtres dans les hôpitaux, M. le professeur GUYON, les D^{rs} TUFFIER, LEGUEU, BRINDEAU. Nous nous souvenons du rare bonheur que nous avons eu, d'être, durant sa dernière année d'enseignement, l'élève de POTAIN.

Notre cousin et ami le D^r REYMOND, nous a aidé, durant nos années d'études, de ses conseils éclairés. Il sait quelle est notre affection pour lui.

CHAPITRE I

En 1884, on signalait en Allemagne, un nouveau médicament, qui découvert l'année précédente par Knorrh de Munich, et employé d'abord par Filehne, devait avoir une merveilleuse fortune. L'antipyrine, d'abord donnée à hautes doses, même à des doses énormes — Falkenheim n'aurait pas craint de donner 25 grammes en 24 heures — apparut pour beaucoup comme un remède universel. Son action antithermique, son pouvoir analgésique étaient remarquables, si remarquables que son emploi devenait bientôt d'un usage courant. A peine deux inconvénients étaient-ils signalés à l'étranger, la production de sueurs abondantes et celle d'un exanthème, sans importance d'ailleurs.

Des études parurent bientôt sur l'action physiologique de ce médicament, qui en permettant de préciser ses indications, devaient limiter son usage. En même temps, un grand nombre d'observations d'accidents cutanés ou autres, toujours déplorables, souvent graves, furent publiées. Mais l'usage en était devenu

public et le plus souvent c'était à titre de thérapeutique personnelle que les malades se l'administraient.

En 1885 M. Arduin, en 1887 M. Caravias publiaient à Paris des thèses consacrées presque en entier à l'action physiologique de l'antipyrine, qu'il est utile de rappeler avant d'aborder l'étude des accidents généraux et des accidents cutanés qu'elle provoque. Mais il faut préciser ce que l'on entend par action physiologique, de l'antipyrine. L'antipyrine est un médicament. On le donne à des malades ou à des normaux pour une douleur passagère. Il y a lieu de distinguer, comment elle se comporte sur le malade et sur le sujet bien portant. « Nos expériences, dit M. Caravias, nous amènent à penser que c'est l'influence de l'antipyrine sur le système nerveux qui domine toute la question des effets physiologiques de cette substance... On est amené à considérer l'antipyrine comme une substance agissant sur le système nerveux en général. »

Quelle sera donc cette action ? — Elle est antithermique et sédative. Cette action antithermique elle-même *est nettement antihyperthermique*. Là apparaît bien l'action spéciale de l'antipyrine sur le fébricitant : *l'abaissement de la température est nul chez les normaux*. Et cette action antihyperthermique, peut s'expliquer par des actions complexes. L'antipyrine agit directement en impressionnant les centres thermiques (Rondot), — elle agit indirectement par la vasodilatation périphérique qu'elle provoque (Queirolo), elle agit enfin en modérant les combustions chez le fébricitant. Quant à son action sédative elle s'exerce sur

l'encéphale et sur la moelle à dose moyenne ; à haute dose l'antipyrine peut avoir une action excitante. Mais sa propriété la plus sûre, la plus rapide, vient de son pouvoir analgésique. Dans les névralgies, la migraine, la plupart des céphalalgies, elle agit admirablement. C'est cette dernière action qui fait de l'antipyrine un médicament constamment et à tout propos employé.

L'action de l'antipyrine sur le système vasculaire est très fixe. Dès 1884, Queirolo notait constamment dans ses observations une dilatation des vaisseaux sanguins cutanés. En même temps l'antipyrine produit une vaso-constriction dans le domaine splanchnique (Lépine). Caravias faisant des recherches sur les animaux déterminait par l'antipyrine une réelle et notable vaso-dilatation périphérique, démontrée par une chute souvent considérable de la pression intravasculaire dans le bout périphérique de l'artère fémorale. Quant à la pression centrale elle était variable avec les doses et l'état général du sujet. Mais le plus souvent elle s'élevait par vaso-constriction profonde. Nous verrons plus loin, quelle valeur cette action vaso-dilatatrice périphérique peut avoir dans la pathogénie des éruptions antipyriniques. Contentons-nous de signaler *sa constance chez le malade comme chez le normal*. Notons aussi un ralentissement presque toujours observé du pouls et les altérations signalées dans le plasma et les globules sanguins, que nous étudierons tout à l'heure.

Comment s'élimine l'antipyrine ? Une grande partie, plus de la moitié s'élimine nettement en nature par le rein, quand il est normal. M. Devaux dans une thèse de

Nancy, en 1885, a rapporté des dosages très précis. Il a constaté qu'après ingestion de 3 grammes par jour, on retrouvait dans les premières

24 heures.	0,57
2 ^e jour.	1,32
3 ^e jour.	1,13
4 ^e jour.	1,67
5 ^e jour.	1,71

Pour lui la quantité éliminée n'est que la moitié. L'autre moitié est décomposée. D'autre part, il ne faut point oublier que l'antipyrine agit activement sur le rein. Pour M. Robin l'antipyrine diminue la sécrétion urinaire dans la proportion de 20 à 40 pour 100. Enfin il est possible que même normalement une partie de l'antipyrine soit éliminée par la sueur, les larmes, la salive. M. Arduin, M. Devaux, bien d'autres auteurs depuis ont nettement reconnu la présence de l'antipyrine dans ces excrétions. L'élimination par les urines est très rapide. Elle commença à la vingtième minute dans un cas de M. Devaux après ingestion de 5 grammes : la courbe d'élimination n'est pas régulière. Elle va d'abord en augmentant plusieurs heures, puis diminue graduellement pendant un nombre d'heures beaucoup plus considérable. L'extrême limite d'élimination paraît être de 48 heures.

Au point de vue de la nutrition générale, on peut peut-être admettre à petite dose une augmentation dans les combustions organiques. Mais chez le fébricitant il y a ralentissement de la désintégration organique et ralentissement des oxydations organiques. Le malade sous l'influence du médicament brûle moins et plus mal.

Signalons enfin pour terminer cette revue de l'action physiologique de l'antipyrine, ses propriétés hémostatiques (Hénocque) et son pouvoir antiputride (Brouardel et Loye).

Malheureusement à cette action normale sur l'organisme il faut opposer tous les accidents dus à l'antipyrine. Après les avoir considérés comme très rares, on ne tardait pas, à mesure que l'usage et l'abus du médicament se répandaient à en signaler des cas de plus en plus nombreux. En 1884 Cattani estimait que la fréquence pour les accidents cutanés seuls était de 3 à 4 pour 100. Germain Sée l'estimait à 5 ou 6 pour 100 chez les femmes. Nous ne parlerons pas bien entendu des lésions viscérales qui peuvent résulter de son absorption longtemps continuée.

Les accidents dus à l'antipyrine sont très variables. Parfois l'ingestion du médicament crée toute la symptomatologie d'une intoxication aiguë : tel le cas de Müller, rapporté par M. Grancher : il s'agit d'une rhumatisante de 10 ans chez laquelle le salicylate reste impuissant. Elle prend 0,75 d'antipyrine, et alors apparaissent les accidents suivants : « nausées, étourdissements, chaleur à la tête, douleurs mordicantes partant de la poitrine, deux minutes après l'ingestion de l'antipyrine, et se répandant dans tout le corps, oppression violente, frissons avec cyanose de la face, élévation considérable de la température, extrême fréquence du pouls, état stertoreux, retour graduel à la connaissance, avec soif inextinguible, vomissements, diarrhée extrêmement fétide. Pas d'exanthème. »

C'est là un cas paradoxal remarquable. Rarement la réunion des symptômes est aussi dramatique. Les phénomènes nerveux sont généralement limités à une tendance à la syncope, quelquefois à un peu d'agitation, à des sensations subjectives de morsure, de brûlure, de pincure, de prurit. *Ce dernier est presque toujours signalé.* La fièvre est souvent notée et l'on comprend facilement, comment elle peut à juste titre, être considérée comme un accident singulièrement fâcheux. Les phénomènes gastriques sont fréquemment observés. Ce sont des vomissements, de la gastralgie, un état saburral de la langue. Enfin chez les fébricitants l'ingestion d'antipyrine est presque constamment suivie de *sueurs abondantes*, qui viennent compliquer la situation.

Mais dans la diversité de ces accidents, ce qui fait la base de l'intolérance antipyrinique c'est l'éruption. C'est par la peau et les muqueuses que l'organisme réagit à l'antipyrine, c'est du moins par la peau, qu'il manifeste dans l'immense majorité des cas, son intolérance. Cette éruption provoquée par l'antipyrine elle-même est infiniment variable. *Elle succède à toutes les formes d'administration du médicament, à toutes les doses, elle apparaît à tous les moments.* « Habituellement, dit M. Grancher, l'intoxication ne se manifeste qu'après 10 ou 15 jours de médication et chez certains malades à partir du moment où la saturation de l'économie semble avoir été atteinte, à partir du jour où des accidents se sont montrés, on a beau suspendre l'antipyrine pendant 8, 10 jours, la sensibilité persiste,

et dès qu'on reprend la médication, les mêmes troubles réapparaissent. » Cependant on peut observer de grandes oscillations dans la sensibilité au médicament. Parfois même l'organisme semble présenter une réelle accoutumance. Ernst a vu l'éruption disparaître malgré la reprise du remède. Ce sont là de très rares exceptions. Presque toujours l'idiosyncrasie augmente. *Les éruptions nouvelles sont plus rapides, plus intenses.*

Depuis une vingtaine d'années les observations d'éruptions par l'antipyrine ont été publiées en très grand nombre. Elles forment une littérature considérable. Il nous a paru qu'il serait d'un intérêt secondaire de publier les quelques observations personnelles que nous avons recueillies, et qui n'apportent aucun fait nouveau. L'intérêt de cette question, à l'heure actuelle, n'est plus dans des descriptions cliniques, qui ont été parfaitement bien faites, mais dans *l'étude de la pathogénie de ces dermatoses*. Tout au plus, peut-on considérer comme utile, avant d'aborder celle-ci, de citer dans la multitude des observations, quelques cas, parmi les plus typiques, qui nous permettront d'établir, à défaut d'une classification encore impossible, une série de formes éruptives nettes. Il reste établi d'ailleurs que ces formes sont loin d'être isolées les unes des autres, qu'entre elles il y a tous les intermédiaires, qu'elles fusionnent souvent, qu'elles succèdent parfois les unes aux autres dans la même éruption ou dans des éruptions successives.

Observation 1

Erythème. Pseudo-roséole syphilitique. — M. WICKHAM.

« Notre cher maître, M. le professeur Fournier, me prie de vous présenter une malade de son service, atteinte d'un érythème roséolique dû à l'antipyrine. L'éruption revêt dans la perfection l'aspect d'une roséole syphilitique. Au premier examen la pensée ne peut être autre que celle d'« éruption syphilitique ». Peut-être cependant y a-t-il une légère différence dans la coloration même des taches. Elles sont ici un peu plus rouges, presque rouge vif en certains points.

N'ayant découvert chez la malade aucune trace de syphilis, nous avons poursuivi l'enquête et nous avons appris que l'éruption était survenue brusquement à la suite de la prise, pendant deux jours de suite, de 2 grammes d'antipyrine ».

M. A. Fournier. — « Lors de l'entrée de cette malade nous avons tous porté le diagnostic de roséole syphilitique ; mais devant les dénégations énergiques de la malade, nous nous sommes livrés à une enquête qui ne nous a fourni aucune confirmation de notre impression première, mais qui en revanche, nous a révélé l'origine toxidermique de cet exanthème.

Donc, l'antipyrine peut susciter des exanthèmes, simulant la syphilis. Elle peut en produire aussi qui simulent la rou-

geole, et j'en ai récemment, avec M. Le Pileur, observé un qui réunissait tous les éléments nécessaires à une erreur dans ce sens (conjonctivite, larmolement, coryza). Toutefois, il n'y avait pas de catarrhe bronchique. En revanche, il se fit une singulière localisation vésicale : la malade, pendant une nuit, urinait tous les quarts d'heure ». — (Thèse de GUILLAUD, Paris 1894).

Observation 2.

Erythème scarlatiniforme. — M. CASTAIGNE.

Le nommé C... Henri, âgé de 45 ans, exerçant la profession de comptable dans un magasin de nouveautés, a une hérédité nerveuse très chargée. Son père est mort en 1887, d'une sclérose en plaques, diagnostiquée par Charcot, sa mère excessivement nerveuse a des crises d'hystérie très caractéristiques.

Lui-même est excessivement nerveux ; il a toujours été très impressionnable. Il nous raconte qu'à l'âge de 5 ans il a été pris d'un tremblement brusque en voyant sa mère en proie à une crise d'hystérie, le tremblement n'aurait cessé que deux ans plus tard, à la suite d'un traitement intensif par le bromure de potassium.

A l'âge de 26 ans, à la suite d'une querelle amoureuse, il a une crise très probablement hystérique, la seule, qu'il ait eu d'ailleurs dans son existence. En revanche, il présente des stigmates très nets de la grande névrose, il ne peut pas supporter la moindre pression de l'hypochondre droit ou gauche.

Il présente également une hyperesthésie très douloureuse au niveau des apophyses mastoïdes qu'on ne peut lui toucher sans

qu'il pousse des cris violents. En revanche il a des zones d'anesthésie distribuées d'une façon irrégulière : tout le côté droit de la face présente de l'anesthésie aux trois modes. Le long de la colonne vertébrale, de la 1^{re} dorsale à la 7^e, sur une largeur allant des apophyses transverses d'un côté à celles de l'autre, il présente une analgésie très marquée tandis qu'il sent très bien le moindre contact et distingue le froid du chaud. Son scrotum et tout son pénis sont absolument anesthésiés, le malade n'a plus de réflexes crémastériens et depuis deux ans les sensations voluptueuses du coït n'existent plus pour lui. Il peut pratiquer le coït, éjaculer même, mais sans éprouver aucune des sensations particulières à cet acte. Depuis cette époque, il est devenu triste, mélancolique, parle même de se suicider et a de violentes céphalées, à l'occasion desquelles il a pris de l'antipyrine, ce qui lui a occasionné des accidents sur lesquels nous allons revenir. Disons, auparavant, que notre malade n'a eu comme maladie infectieuse que la variole en 1869 et un embarras gastrique fébrile en 1875, jamais une blennorrhagie ni syphilis. Son estomac fonctionne très bien et il n'a aucun des petits signes du brighisme.

Les accidents qu'il présente à la suite de l'ingestion de l'antipyrine ont été observés par lui, pour la première fois en 1895. Ayant eu une forte céphalée, il prend 0,50 d'antipyrine en un seul cachet, à son déjeuner de midi. A deux heures, il sent des démangeaisons sur tout le corps et même sur sa figure. Se regardant alors dans une glace, il s'aperçoit que sa face est couverte de plaques rouges, larges comme un pièce de 0,20 centimes. Il rentre alors chez lui, et au moment de son arrivée les plaques se sont rejointes ; sa figure est toute rouge, sauf, nous dit-il, le nez et le menton qui avaient conservé leur coloration habituelle. Il se

déshabille, et il constate qu'il a une éruption analogue sur tout le corps. Cette éruption lui dura 5 jours avant de disparaître complètement : un médecin qu'il fit appeler diagnostiqua une urticaire qu'il attribua à ce que le malade avait mangé du poisson la veille. Les démangeaisons qu'éprouvait le malade durèrent plusieurs semaines après la guérison de son éruption.

C'est en juillet 1896, que le malade nous consulte pour la première fois, pour des douleurs siégeant dans tout le côté droit de la face et affectant l'aspect d'une névralgie des trois branches du trijumeau. Comme il néglige de nous parler de son érythème, nous lui ordonnons de l'antipyrine à prendre par cachets de 0,50. Il prend un de ces cachets le matin du 14 juillet et dans l'après-midi, il nous envoie chercher pour constater un érythème très marqué, que lui avait produit de nouveau le médicament.

Cette fois, il n'avait pas eu d'abord des plaques rouges disséminées. D'emblée toute sa surface cutanée était devenue rouge, comme si, disait-il, on m'avait trempé dans du carmin. La comparaison était assez juste, mais cependant en des points particuliers, la coloration était peu ou pas marquée, et ces points correspondaient à ceux où nous avons noté de l'anesthésie. Côté droit de la face, colonne dorsale, scrotum et verge. Les démangeaisons le font beaucoup souffrir et il reste pendant 4 ou 5 jours en proie à de violentes douleurs. A partir du cinquième jour, son éruption a disparu sans desquamation, mais les démangeaisons persistent encore huit à quinze jours, après lesquels, le malade peut reprendre sa vie habituelle.

Les névralgies du malade ayant persisté, nous essayons de lui donner une forte dose d'antipyrine (2 grammes à prendre en une seule fois), espérant que, comme pour l'iodure de potas-

sium, il n'aurait d'intolérance que pour les petites doses et qu'il supporterait bien les fortes. Nous fûmes trompé dans notre attente et le malade eut un exanthème, encore plus marqué que le précédent, d'une durée de huit jours, avec persistance des démangeaisons pendant près d'un mois.

A quelques temps de là nous fîmes prendre au malade des cachets, d'abord de 0,02, puis de 0,03 d'antipyrine sans lui dire quel médicament il prenait : il n'eut pas d'accidents, mais quand quelques jours après, nous lui fîmes prendre un cachet de 0,04, en lui laissant toujours ignorer quel médicament il prenait, il eut un exanthème localisé au côté gauche de la face, ressemblant assez comme caractère au pseudo-urticaire qu'il avait eu la première fois : ce furent d'abord des éléments surélevés, larges comme une pièce de 0,20 qui se rejoignirent ensuite. Mais si son exanthème ne siégeait que sur le côté gauche de la face, il eut en revanche des démangeaisons sur tout le corps.

En présence de cette intolérance exceptionnelle pour l'antipyrine, nous avons jugé inutile de continuer nos essais infructueux. Ajoutons que nous avons donné au malade d'autres antinervins (exalgine, anti-fibrine, acétanilide) et même de l'iodeure de potassium, sans qu'il présentât jamais d'accidents comparables à ceux que nous avons observés pour l'antipyrine. (In thèse de CLÉMENT, Paris, 1897).

Observation 3.

Eruption érythémato-pigmentée fixe. — D. L. BROCC.

En 1891 nous fûmes consulté par une jeune femme de 25 ans environ, qui présentait d'une manière régulière, au moment de ses règles, une éruption assez singulière : elle consistait en une

plaque ovale, à grand axe transversal de 3 centimètres environ, à petit axe vertical de 2 centimètres, à bords assez nettement arrêtés, d'un rouge un peu bistre, ne s'effaçant qu'incomplètement par la pression, au niveau de laquelle le derme était manifestement épaissi : l'infiltration assez accentuée au centre, allait en diminuant graduellement vers les bords ; elle était le siège de sensations de cuisson assez vives. Au bout de quelques jours, au dire de la malade, la teinte rouge de la plaque pâlisait, l'infiltration diminuait, mais il persistait toujours une certaine coloration bistre ; puis, à l'approche des règles suivantes, la plaque reprenait toute son intensité. Cette plaque était située à la partie antérieure du poignet gauche ; la malade en présentait de plus une autre analogue, quoique un peu plus petite et ayant la même évolution que la première, à la partie latérale gauche du cou.

Nous avouons que ces caractères si spéciaux de fixité de ces deux lésions, de recrudescence au moment des règles, nous mirent dans un assez grand embarras. Nous ne connaissions pas d'érythème aussi fixe que celui-là, soumis à des récidiyes aussi nettement périodiques, affectant d'une manière aussi précise toujours les mêmes localisations, et se caractérisant par aussi peu d'éléments éruptifs. Nous portâmes le diagnostic d'érythème polymorphe, — pour dire quelque chose, — et nous fîmes une prescription des plus minutieuses mais hélas ! des plus inutiles.

L'éruption continua en effet à se reproduire avec la même régularité, et sembla même augmenter peu à peu d'intensité en ce sens que les plaques étaient peut-être plus rouges et plus infiltrées.

Ce qui contribua encore à éveiller notre curiosité, c'est que, peu après avoir vu cette première malade, nous fûmes consulté

par une jeune fille qui voyait de temps en temps se produire une lésion analogue aux précédentes à la face dorsale de la main droite : cette plaque érythémateuse laissait après elle une pigmentation brunâtre qui ne disparaissait jamais complètement dans l'intervalle des poussées et c'était surtout pour cette « marque brune » que cette personne venait réclamer nos soins.

Nous étions donc à chercher ce que pouvaient bien être ces érythèmes bizarres, lorsque notre première malade revint nous voir pour une nouvelle poussée survenue, celle-ci, dans l'intervalle des règles. Elle était complètement démoralisée. C'était tellement extraordinaire que nous nous livrâmes ce jour-là à une enquête des plus sérieuses, et nous découvrîmes enfin que, la veille du jour où la poussée nouvelle avait eu lieu, la malade avait pris de l'antipyrine pour une migraine. Ce fut pour nous un trait de lumière ; nous apprîmes effectivement qu'aux approches de ses règles elle prenait toujours de l'antipyrine pour calmer les douleurs intenses qu'elle éprouvait dans le bas-ventre et que l'éruption survenait toujours après qu'elle avait commencé à prendre ce médicament.

Aussi depuis lors, n'avons-nous pas hésité en présence d'autres faits analogues, à les rattacher d'emblée à l'antipyrine, et l'enquête ultérieure nous a toujours donné raison.

Nous nous contenterons pour le prouver de citer les deux cas suivants :

En décembre 1893, nous fûmes consulté par une dame âgée d'une cinquantaine d'années, atteinte depuis six mois environ, d'une éruption cutanée constituée par des plaques peu nombreuses situées au bras gauche, à l'épaule gauche, à la région lombaire ; elles étaient ovalaires, assez bien limitées,

d'un rouge bistre, surtout vers les bords, pigmentées au centre.

La plus remarquable de beaucoup était celle de la région lombaire. Son grand diamètre transversal était d'environ 8 centimètres, son petit diamètre vertical de 5 centimètres. Sa surface était un peu inégale et légèrement mamelonnée, sa teinte générale était d'un brun presque noirâtre surtout marquée au centre, un peu plus claire vers les bords ; sur ce fond pigmenté se voyait une teinte érythémateuse d'un rouge assez vif vers la périphérie. Les téguments étaient fort épaissis et infiltrés ; la pression n'était pas douloureuse, mais la plaque était aux périodes d'activité de la lésion, le siège de cuissons assez accentuées. L'affection évoluait par sortes de poussées irrégulières, pendant lesquelles les plaques se tuméfaient, devenaient rouges, cuisantes, parfois même l'épiderme se soulevait et il se formait des phlyctènes ; puis peu à peu ces symptômes se dissipaient et il restait des plaques brunâtres qui desquamaient, pendant un certain temps. Un médecin consulté avait parlé de sarcome de la peau, ce qui avait fort effrayé la malade. Dès le premier coup d'œil, nous reconnûmes les lésions érythémato-pigmentées fixes de l'antipyrine et nous demandâmes immédiatement à cette dame si elle avait employé ce médicament ; elle nous répondit que jamais elle n'en avait pris. Mais elle finit par nous avouer que comme autre médicament elle prenait assez fréquemment de l'analgsine. En rassemblant ses souvenirs, elle finit par établir d'une manière précise que les poussées érythémateuses qui se faisaient vers les plaques éruptives coïncidaient avec l'administration de cette substance.

En janvier 1894, nous fûmes consulté, à notre polyclinique de La Rochefoucauld, par un homme bien constitué de 30 ans,

électricien, sur lequel notre excellent ami M. le Dr Gaudin nous a remis les notes suivantes. Comme seuls antécédents morbides, il a eu de l'ictère pendant qu'il faisait son service militaire ; il souffre parfois de douleurs sourdes dans la région du foie et ses digestions sont assez lentes. Il est sujet à de fortes migraines pour lesquelles il prend depuis dix-huit mois de l'antipyrine à la dose moyenne de un gramme par jour.

Il y a environ plusieurs mois, il s'est tout à coup aperçu, un matin, de l'existence de grosses plaques brunâtres, d'aspect pigmenté, sur les flancs, le dos, les bras et de quelques petites taches d'un rouge brunâtre sur la face et le dos des mains. D'après lui, ces taches se seraient produites brusquement, l'une d'elles, au bras, aurait légèrement suinté, puis peu à peu elles ont diminué d'intensité comme coloration, ont un peu desquamé, mais en réalité elles ont persisté.

Lorsque le malade est venu nous voir à La Rochefoucauld, nous avons effectivement constaté en divers points du corps, vers la ceinture, en arrière et à droite en avant, vers la clavicule droite, à la partie postérieure de l'avant-bras gauche, de larges taches ovalaires assez régulières de forme et de contour, ne présentant aucune symétrie, ni aucune relation entre elles, assez fortement pigmentées, d'un brun presque noirâtre, les plus grandes un peu moins foncées vers le centre que vers les bords, mais offrant de plus une teinte érythémateuse d'un rouge brunâtre assez accentuée vers les bords. La peau était légèrement infiltrée à leur niveau, mais souple et mobile sur les parties profondes : elles n'étaient nullement douloureuses. A la face et aux mains, il y avait des macules plus petites. Le malade ne savait à quoi les attribuer. Nous reconnûmes immédiatement une éruption d'antipyrine, et le malade con-

firma tout de suite ce diagnostic par les renseignements qu'il nous donna.

Trois heures en effet après qu'il a pris de l'antipyrine, il éprouve quelques démangeaisons ou plutôt une sensation d'effervescence et de cuisson du côté de la figure et des mains, et dès le lendemain ces deux régions présentent des macules lenticulaires rouges qui peu à peu pâlisent et deviennent franchement pigmentées : les plaques du corps subissent en même temps une poussée et prennent une teinte érythémateuse surtout marquée sur les bords.

Lorsque le malade s'est aperçu pour la première fois de cette éruption cutanée, il a eu des plaques érythémato-pigmentées au scrotum qui lui ont causé d'assez vives démangeaisons, et il a remarqué à la voûte palatine une lésion de la grandeur de l'ongle, rouge vif, assez irrégulière, formant plutôt une dépression consécutive à une petite phlyctène, qui s'est rompue et qui s'est peu à peu cicatrisée en quatre jours. Les petites taches de la figure et des mains mettent de trois à quatre semaines pour disparaître ; quant aux grandes plaques du corps il est probable qu'elles ont toujours persisté depuis le début, car elles ont été entretenues par des éruptions successives entre lesquelles elles n'ont pas eu le temps de disparaître.

Pour affirmer notre diagnostic, nous avons engagé le malade à faire une expérience et à prendre de nouveau de l'antipyrine. Notre attente n'a pas été trompée, et toutes les grandes plaques du corps ont pris dès le lendemain une teinte érythémateuse assez vive.

Nous n'avons pas l'intention de faire aujourd'hui une description détaillée de ces curieuses éruptions : nous voulons simplement appeler l'attention des observateurs sur des faits analogues.

Nous croyons bien que l'on en a déjà observé. C'est ainsi que le cas du Dr Laloy s'en rapproche singulièrement par la fixité des éruptions, qui se reproduisaient toujours aux mêmes points. M. le Dr Lemonnier a vu persister de la pigmentation à la nuque sur une plaque d'une étendue d'une pièce d'un franc environ plusieurs mois après le début d'une éruption d'antipyrine.

Le Dr Claremont a signalé des pigmentations jaunâtres après la disparition de plaques érythémateuses infiltrées causées par le médicament. Dans le cas de Petrini, ces pigmentations ont été consécutives à une éruption pemphigoïde. Mais nous n'avons pas, dans nos recherches bibliographiques forcément un peu incomplètes, trouvé de cas exactement semblables à ceux que nous venons de résumer ; nous serions heureux de voir compléter l'histoire de cette question.

Nous insisterons donc tout particulièrement sur la circonscription et le nombre relativement minime des manifestations cutanées, sur leur persistance, sur leur pigmentation, sur cette curieuse tendance qu'elles ont à se reproduire toujours aux mêmes endroits, fait déjà signalé par quelques auteurs (Laloy, H. Fournier, Gourin, etc...) pour les éruptions de l'antipyrine.

Cette dernière particularité s'observe d'ailleurs dans d'autres dermatoses, mais d'ordinaire en des régions assez spéciales, telles que les oreilles, les paupières, les organes génitaux, les grands plis articulaires etc... Ici, au contraire, c'est en des points quelconques du corps que se font ces localisations.

Les éruptions dont nous venons de parler sont, en somme, assez voisines des éruptions bulleuses de l'antipyrine, éruptions des plus rares, comme on le sait (Veiel, Petrini, Blomfield, etc.). Nous avons dans notre clientèle un jeune homme de 23 ans qui

ne peut prendre de l'antipyrine sans voir immédiatement survenir une éruption érythémateuse et bulleuse avec œdème des plus accentués du prépuce, du fourreau de la verge, parfois du scrotum et des deux poignets. Les localisations sont invariablement les mêmes, tout comme pour les éruptions érythémato-pigmentées.

En résumé l'antipyrine peut donner lieu à des éruptions caractérisées par quelques placards arrondis ou plutôt ovalaires, atteignant parfois d'assez grandes dimensions, jusqu'à 8 centimètres de diamètre dans leur grand axe, isolés les uns des autres et siégeant çà et là sur le corps sans aucune symétrie : ils sont d'ordinaire peu nombreux. Ils sont d'abord d'un rouge bistre, ne s'accompagnent que de sensations de cuisson ou de tension, rarement de prurit, puis ils deviennent tout à faits indolents ; la rougeur disparaît peu à peu et il persiste une teinte brunâtre plus ou moins foncée, pouvant aller jusqu'au noir après plusieurs poussées successives ; parfois, ils se phlycténisent et se rapprochent alors des éruptions bulleuses déjà décrites ; presque toujours ils sont le siège d'une desquamation lamelleuse lorsque la teinte érythémateuse a disparu. Leurs bords sont assez nettement arrêtés ; ils s'accompagnent parfois d'une tuméfaction accentuée des téguments qui paraissent épaissis, mais qui sont toujours mobiles sur les parties profondes. A mesure que l'on s'éloigne de l'époque du début, la pigmentation tend à s'effacer, et sur les petites plaques elle disparaît même assez vite au bout de deux ou trois semaines, surtout si le malade ne prend plus d'antipyrine ; mais, au niveau des grandes plaques, elle a de la tendance à persister plus longtemps et si, par malheur, le sujet reprend du médicament, il se produit une nouvelle poussée érythémateuse et congestive du côté

de ces plaques anciennes, qui redeviennent rouges et dont la pigmentation semble s'accroître. Ce sont donc, en somme, des éruptions remarquables par leur circonscription, par leur pigmentation et par leur fixité. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 8 mars 1894.

Observation 4

Eruption érythémato-mélanodermique. M. A. FOURNIER.

J'ai observé en ville trois cas, auxquels je laisserai l'étiquette que les malades leur donnaient, à savoir celle de *verge noire*, par éruption d'antipyrine.

Je ne ferai que mention du premier, sur lequel je n'ai pas conservé de notes, et cela, parce qu'à l'origine (je m'en accuse) j'ai absolument méconnu la nature du symptôme. Plus tard seulement j'ai été fixé sur la qualité dudit symptôme par une nouvelle éruption d'antipyrine survenue sur le même malade et par la parfaite identité du cas avec deux observés ultérieurement. En revanche je décrirai en détail ces deux autres cas :

I. — Le 7 mars 1896, arrive dans mon cabinet un monsieur qui, très effrayé, très anxieux, commence par me dire qu'il croit avoir une « gangrène de la verge ». Sa verge, en effet, ajoute-t-il, est devenue depuis la veille *noire comme de l'encre*, et il redoute d'autant plus une gangrène qu'il est diabétique.

Il me montre tout aussitôt sa verge, dont l'extrémité en effet, offre une série de taches noirâtres. A l'analyse des symptômes, je trouve ceci : verge extrêmement tuméfiée dans sa

moitié inférieure et représentant un battant de cloche ; prépuce très fortement œdémateux, recouvrant le gland qui ne peut être découvert, rosé dans toute son étendue et d'un rouge ardent sur quelques points ; non sensible néanmoins, ni spontanément, ni au palper. Sur tout le prépuce, et la partie la plus inférieure du fourreau, nombreuses taches qui ne sont pas d'un noir d'encre, comme le dit le malade, mais qui offrent un ton d'un gris noir, ton comparable soit à une ardoise foncée, soit plus exactement encore à celui qu'imprime sur le papier un crayon Faber n° 1 ou 2. Ces taches sont inégales comme étendue ; les unes offrent la dimension et la forme d'un pépin de poire ; d'autres ont la proportion d'une amande ; quelques autres figurent des placards de l'étendue d'un pruneau. Elles sont toutes irrégulières de contour. A leur surface, épiderme absolument intact, et sensibilité normale sur tous les points.

Bien sûrement, il ne s'agit là ni de ce que redoute le malade, à savoir une gangrène, ni d'ecchymoses ou de suffusions sanguines. Ce sont des taches et de simples taches, extraordinaires comme aspect, à la vérité, mais dépourvues de toute gravité. Je rassure donc le malade, et poursuis mon examen. Je recherche d'abord s'il n'existe pas d'autres taches sur les téguments, et j'en trouve trois autres, à savoir :

1° Dans le premier espace intermétacarpien droit, c'est-à-dire entre le pouce et l'index, une tache du diamètre d'une pièce de 5 francs, irrégulièrement circulaire. Cette tache se décompose en deux parties : une zone périphérique, d'un rouge vif, et un centre un peu plus large qu'une pièce de 50 centimes, d'une teinte noirâtre, identique à celle des tâches de la verge.

2° et 3° Immédiatement au-dessous de chaque malléole péronière et d'une façon rigoureusement symétrique, une

tache de la largeur d'une pièce de un franc, irrégulièrement circulaire, d'un rouge ardent.

Puis, à l'interrogatoire, j'apprends ceci : que ces taches ont commencé à se manifester hier soir ; qu'elles se sont annoncées par un certain prurit ; qu'elles ont achevé de se constituer pendant la nuit. Du reste, aucun autre symptôme : apyrexie, état normal de toutes les fonctions, à cela près d'un véritable ébranlement nerveux déterminé par l'état de frayeur du malade qui se croit « perdu ».

Finalement, en recherchant les causes possibles de ce singulier exanthème, je découvre ceci : que, dans la journée d'hier, vers midi, mon client, qui souffrait d'un léger mal de tête a pris, sur le conseil de sa femme, un cachet d'un gramme d'antipyriné ; et que, quatre heures et demie plus tard, l'éruption a commencé à éclore. (C'était la première fois que ce monsieur prenait de l'antipyrine).

D'après une anamnèse aussi précise, comme aussi d'après l'analogie d'aspect de l'éruption avec celle que produit parfois l'antipyrine sur d'autres régions, le diagnostic devenait des plus clairs. C'était, bien manifestement, d'une éruption d'antipyrine qu'il s'agissait, mais éruption de siège plutôt encore que de modalité insolite.

II. — Mon troisième cas date de janvier 1898. Comme il est très analogue (je ne dis pas identique cependant) à celui que je viens de décrire, j'en abrégerei la relation.

D'abord, même état de frayeur du malade, qui, apercevant sa verge « toute noire » dans un moment où il urinait s'est cru affecté « d'une maladie vénérienne des plus graves » et, séance tenante, est accouru chez moi. « Sa verge allait tomber » me disait-il.

En second lieu, même siège et même modalité d'éruption, à quelques nuances près. Ainsi : prépuce et gland fortement érythémateux, rosés, avec points tout à fait rouges ; toutefois, ici, pas d'œdème et pas de prurit initial ; puis, sur ce fond phlegmasique, éruptions confluentes de taches noirâtres, quelques-unes très foncées et presque noires, irrégulières de contour, variables d'étendue entre les proportions d'une lentille et celles d'une amande, parfois plus considérables par agmination de plusieurs taches voisines, à surface épidermique saine, etc.

En outre deux autres taches, mais celles-ci simplement rouges et de l'étendue d'une pièce d'un franc, l'une sur le menton et l'autre sur l'un des avant-bras.

De par l'analogie de cette éruption avec celle des deux cas précédents mon diagnostic fut aussitôt fixé ; et, sans interroger le malade, je lui dis immédiatement : « Monsieur, vous avez pris hier de l'antipyrine. — Précisément oui, me répondit-il, j'en ai pris hier deux cachets pour un accès de migraine, maladie à laquelle je suis très sujet. »

A noter ici cette particularité que le malade qui, en sa qualité de migraineux, fait un usage très fréquent de l'antipyrine, n'en avait jamais jusqu'à ce jour éprouvé le moindre accident, notamment la plus légère éruption.

Que deviennent et que durent les éruptions *noires* de l'antipyrine, notamment quand elles siègent à la verge ? je regrette de ne pouvoir le préciser. Rassurés par le diagnostic que je leur avais donné, mes deux derniers malades ne se sont pas représentés à ma consultation. Du premier, seulement, j'ai appris — à propos d'une éruption ultérieure d'antipyrine, celle-ci ayant respecté la verge — que son éruption première

avait duré « longtemps, fort longtemps ». De cela il est bien sûr, car, dit-il, « ces taches noires me gênaient fort vis-à-vis de ma maîtresse », mais il ne peut préciser mieux. Somme toute, il croit que ces « maudites taches » ont persisté au moins « plusieurs semaines ».

CONCLUSIONS : 1° L'antipyrine peut déterminer à la verge un *exanthème érythémato-mélanodermique*.

2° Tantôt cet exanthème pénien de l'antipyrine se produit à froid, j'entends sans tuméfaction œdémateuse du prépuce ; — et tantôt il s'accompagne d'un volumineux œdème du prépuce, avec phimosis, de façon à simuler ainsi — à cela près de l'absence d'écoulement — une violente balano-posthite. (*Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Séance du 10 avril 1899).

Observation V

Eruption vésiculeuse. — SHORT.

Un médecin ayant pris, à trois époques différentes durant les douze derniers mois, 5 grains (0,25) d'antipyrine pour combattre une céphalalgie due à la fatigue, éprouva une série de symptômes identiques et ne différant d'un cas à l'autre que par l'intensité. Il suffira donc de décrire une seule attaque.

Le 5 mars. — Il prit cinq grains d'antipyrine dans un peu d'eau. Deux heures après il y eut une congestion marquée de la face ; quatre heures après, sensation de constriction dans la gorge qui dura environ une demi-heure et fut suivie de rougeur et de gonflement des lèvres. Au bout de douze heures apparut une poussée de vésicules semblables à de l'herpès, sur le nez, les lèvres et la partie inférieure des joues. Les mains et les

pieds étaient gonflés et le siège d'une démangeaison qui existait aussi sur la peau du pénis, du scrotum et de la marge de l'anüs. Il y avait un commencement de raideur et de douleur dans les mouvements, dans les muscles du cou, des épaules et du dos, mais pas d'élévation de la température, ni de vomissements, ni de collapsus. Les vésicules du nez et des lèvres suintaient avec profusion et elles cédèrent la place dans la bouche à de petites ulcérations douloureuses, qui empêchaient complètement la prise des aliments. La défécation était aussi très douloureuse. Ces symptômes diminuèrent graduellement sous l'influence du traitement et ne disparurent qu'à la fin de la première semaine, faisant place à la desquamation dans les parties de la peau affectées. En revoyant l'histoire de ce cas, je trouve que les trois circonstances dans lesquelles ces attaques se produisirent, furent les trois seules dans lesquelles le malade prit de l'antipyrine cette année, bien qu'antérieurement le médicament ait été pris sans aucun mauvais résultat.

Un point est digne de remarque : chacune de ces attaques suivit l'administration du médicament dans sa forme solide, non complètement dissous, tandis que, auparavant, il était toujours pris en solution, de telle sorte que l'effet irritant a pu être empêché par la dilution suffisante.

— A case of antypiring poisonin. *Brit med. London*, 1892, p. 1253. In thèse GOURIN, Paris 1893.

Observation 6.

Stomatite ulcéro-membraneuse, M. DALCHÉ.

Parmi tous les accidents signalés comme consécutifs à l'absorption de l'antipyrine, les manifestations du côté des muqueuses et

de la peau semblent les plus fréquentes. J'ai cependant retrouvé peu de faits rappelant l'histoire d'un malade que j'ai observé dans le courant de l'année dernière. Un jeune homme de 26 ans, employé dans une compagnie de chemin de fer, vint, au mois de septembre, me montrer des ulcérations fort douloureuses qui étaient apparues sur sa langue et ses lèvres depuis plusieurs jours : je constatai une stomatite ulcéro-membraneuse typique qui dura un peu moins de deux semaines.

Au mois d'octobre suivant, le malade vint de nouveau me demander des soins pour des phénomènes tout à fait semblables : les ulcérations les plus nombreuses existaient sur la muqueuse de la joue droite, la joue gauche restant moins atteinte ; la face dorsale de la langue offrait aussi des ulcérations longitudinales plus marquées du côté droit, rien au palais. Ce jeune homme, d'une très bonne santé habituelle, n'était pas syphilitique, n'avait jamais été soumis à un traitement mercuriel, et tout conviait à voir la cause de cette stomatite à répétition dans la poussée d'une dent de sagesse droite qui ne provoquait pourtant aucune douleur et s'accompagnait à peine d'un léger gonflement, lorsque spontanément le malade dit que chaque fois les accidents s'étaient produits quatre à huit heures après l'absorption de un gramme d'antipyrine. L'affection céda assez rapidement à des lavages boriqués et à une potion de chlorate de potasse à l'intérieur.

Prévenu, le malade prit 1 gramme d'antipyrine pour un accès de migraine dans la soirée du 20 novembre, et arriva le lendemain avec des phénomènes buccaux à leur début. Sur les deux lèvres rouges et sèches, faisaient saillie quelques vésicules pleines d'un liquide clair ; la face dorsale de la langue portait aussi d'assez nombreuses vésicules claires, les unes grosses

comme des lentilles, les autres un peu plus larges, et entre elles, la muqueuse linguale devenue blanchâtre présentait des plis dont quelques-uns étaient très légèrement soulevés par un peu de liquide. L'aspect général de la lésion rappelait assez celui d'une brûlure sur laquelle se seraient développées quelques phlyctènes.

La partie antérieure du palais en arrière des dents était également blanche et plissée ; on ne trouvait rien sur les joues, ni sur le voile.

Le malade se plaignait d'une sensation de cuisson très pénible dans toute la bouche, et d'une salivation abondante, épaisse et visqueuse. La pression ne réveillait aucune douleur au niveau des parotides et des glandes sub-linguales.

A cette stomatite s'ajoutaient en outre deux manifestations bien caractéristiques pour mettre hors de doute une intoxication par l'antipyrine : une injection très marquée, de la conjonctive et un écoulement nasal, véritable coryza symptomatique.

Je m'assurai alors que les urines, assez abondantes du reste, ne contenaient pas d'albumine.

Deux jours après, quelques vésicules avaient éclaté et laissé des ulcérations rouges et humides ; plus tard, en d'autres points, la muqueuse soulevée d'abord par le liquide, s'affaissa sur des ulcérations qui apparurent fort nettement, lorsque la langue se fut dépouillée presque en entier ; des croûtes persistèrent quelque temps sur les lèvres. Le traitement par les lavages antiseptiques et le chlorate de potasse à l'intérieur, institué cette fois dès le début, diminua beaucoup l'intensité et la longueur de l'affection.

Il est à noter qu'avant le mois de septembre, le malade avait pris bien souvent de l'antipyrine sans souffrir d'aucune mani-

festation toxique, mais que la dent de sagesse du côté droit n'avait pas encore commencé sa poussée.

C'est une rareté de constater des troubles aussi sérieux, après une médication par l'antipyrine ; le plus souvent les complications buccales s'arrêtent au gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, auquel se joint aussi la tuméfaction des premières voies aériennes. Cependant Lépine rapporte deux cas, l'un de Scalinger « où il se développa sur la langue, les lèvres et le pharynx de nombreuses fausses membranes d'apparence diphthérique », l'autre de Giquel où, au bout de dix minutes, il survint une démangeaison très vive aux gencives, et plus particulièrement au bord libre des gencives supérieures. Morel Lavallée a exposé l'histoire d'une femme qui portait « sur le dos de la langue une zone décapillée, rouge, lisse, luisante, à contours régulièrement polycycliques et reproduisant idéalement l'aspect d'un placard de syphilides muqueuses secondaires. »

Cette lésion résultait d'un traitement prolongé par l'antipyrine. (*Société médicale des Hôpitaux*, séance du 18 oct. 1896).

Observation 7

Éruption bulleuse. — M. BODIN.

J..., mécanicien, 20 ans.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort à 30 ans d'une congestion cérébrale (?) ; était éthylique et très nerveux.

Mère, 41 ans, bien portante, mais extrêmement nerveuse et sujette depuis très longtemps à de terribles migraines.

Un frère plus jeune, 13 ans 1/2. A eu, il y a un an, une attaque de chorée survenue en pleine santé et qui dura six mois.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Angine diphtérique à 2 ans. Rou-

geole à 7 ans. Poussées d'urticaire vers l'âge de 13 ans. A toujours été très nerveux, sujet à des colères brusques et à des crises de larmes.

Il y a huit mois, au milieu d'une parfaite santé, mais à la suite de quelques écarts de régime, le malade s'aperçut un matin d'une éruption absolument analogue à celle pour laquelle il vient nous consulter aujourd'hui. Apparue très brusquement pendant la nuit, sans aucun malaise général, cette éruption, formée de plaques érythémateuses, absolument indolores, n'affecta que le devant de la poitrine, où elle fut le plus intense (une dizaine de placards) et les mains sur la face dorsale desquelles il n'apparut que quelques éléments rares et peu accusés; elle dura trois à quatre jours et disparut spontanément sans aucun traitement, mais en laissant sur la poitrine des plaques de pigmentation très accusées de la peau, qui ne s'effacèrent pas et qui persistent encore aujourd'hui. Il est à remarquer qu'à cette époque il ne se produisit pas de bulles, mais seulement un léger soulèvement de l'épiderme sur quelques-uns des placards érythémateux.

État actuel. — Il y a dix jours, étant atteint d'un léger mal de tête, J... prit de sa propre initiative un cachet d'antipyrine de 1 gramme, le soir en se couchant. Environ vingt minutes après, il sentit un certain malaise, de petits frissonnements et quelques picotements à la peau, ainsi que des chaleurs à la face. Ces accidents, d'ailleurs légers, durèrent un quart d'heure environ, et le malade, qui à ce moment était couché, n'y attacha aucune importance; il s'endormit du reste peu après et passa une très bonne nuit; le lendemain matin, à son réveil, il constata l'éruption actuelle.

A ce moment, cette éruption était constituée par des taches

érythémateuses de diamètres variables, depuis celui d'une lentille jusqu'à celui d'une pièce de 50 centimes ; elles siégeaient sur la poitrine et le cou, les avant-bras et les membres inférieurs. Tous les points qui avaient été le siège des éléments éruptifs lors de la première attaque avaient été de nouveau affectés dans l'attaque actuelle, de sorte que les taches pigmentées qui constituaient le reliquat de la première éruption avaient disparu, recouvertes qu'elles étaient par les nouveaux éléments : mais, comme ceux-ci étaient bien plus nombreux que la première fois, ils avaient envahi des régions précédemment respectées. Un point à noter, c'est que tous les éléments éruptifs apparurent, simultanément.

Cette éruption ne s'accompagna d'aucun phénomène général. La sensibilité ne fut pas atteinte notablement. Au début il y eut une légère sensation de cuisson au niveau des plaques et pendant trois à quatre jours les régions envahies par l'éruption furent le siège d'une sensibilité un peu plus forte qui faisait redouter au malade les heurts et les frottements.

Au bout de deux jours environ, les éléments éruptifs qui jusque-là se présentaient sous la forme d'un placard nummulair d'un rouge assez vif, et qui n'avaient fait que s'agrandir, au point d'acquérir des dimensions triples ou quadruples et du diamètre d'une pièce de 2 à 5 francs, cessèrent de s'étendre. A la surface de plusieurs d'entre eux l'épiderme se plissa et fut rapidement soulevé par une sérosité citrine ; il se fit ainsi des bulles de volume variable, depuis un pois jusqu'à une noix et même davantage. Ces bulles apparurent successivement sur les divers éléments, mais non sur tous ; plusieurs restèrent à l'état de placards érythémateux simples, légèrement surélevés au-dessus du niveau de la peau environnante.

Effrayé par l'apparition de ces énormes bulles, le malade vint à la consultation de La Rochefoucauld le 3 octobre 1895.

A ce moment il existe sur la poitrine une quinzaine de plaques nummulaires, les unes de peau saine mais fortement pigmentée (ce sont les éléments ayant achevé leur évolution), d'autres d'un rouge sombre, couvertes d'une légère desquamation lamelleuse, avec un certain degré d'épaississement et d'infiltration de la peau, et qui sont évidemment en voie de disparition, d'autres enfin, d'un rouge plus vif, plus infiltrées, très légèrement surélevées et portant à leur surface les débris de l'épiderme soulevé par la sérosité de la bulle qui a disparu. La forme de ces placards est assez régulièrement ovale, et leur grand diamètre varie de celui d'une pièce de 0 fr. 50 centimes à celui d'une pièce de 5 francs. Il y a même, un peu à droite de la pointe du sternum, un placard large comme la moitié de la paume de la main environ, mais qui est formé par la confluence de plusieurs éléments, ainsi qu'en témoigne son contour polycyclique ; les bords de ces plaques sont assez accusés et tranchent nettement sur la peau saine qui les environne.

Sur le cou il existe trois de ces plaques, qui en ce point sont restées purement érythémateuses.

Les bras sont indemnes ; mais c'est sur les avant-bras que l'histoire de l'éruption se lit le mieux, car sur cette région se trouvent de nombreux éléments (une douzaine) aux étapes diverses de leur évolution, depuis les plaques pigmentées jusqu'aux bulles de grosseur variable dont il existe quatre à cinq spécimens de la grosseur de fortes cerises ; elles sont pleines d'une sérosité citrine qui ne s'est jamais troublée et couvrent toute l'étendue de la plaque rouge sous-jacente sans être entourées à leur base d'une bordure inflammatoire ; une grosse bulle

qui s'est rompue tout récemment laisse à découvert le derme rouge et suintant. A côté, des plaques dont l'évolution n'a pas été bulleuse sont sèches et tendent à la disparition. Cette disparition débute par le centre de la plaque, ainsi qu'on peut le voir, sur des éléments plus avancés dans leur évolution, où la périphérie de la plaque seule reste rouge, tandis que le centre redevient de la peau normale, mais fortement pigmentée. Les deux avant-bras sont envahis à peu près de la même façon sans qu'il y ait dans cette région, non plus qu'ailleurs la moindre symétrie dans la disposition des plaques.

Quelques-unes de ces plaques, deux ou trois, s'avancent jusqu'au poignet et on n'en observe qu'une seule sur la face dorsale de la main droite. Sur le poignet et les mains, ainsi que sur le cou les plaques ne sont pas devenues bulleuses ; leurs dimensions n'ont pas dépassé celles d'une pièce de 0 fr. 50 centimes et leur évolution a été plus rapide.

Quelques éléments sur les cuisses et sur les jambes. Sur le membre inférieur comme sur le bras, ils prédominent sur le côté de la flexion du membre. Ils sont identiques à ceux de la poitrine et des bras. Rien sur le dos.

Rien sur la muqueuse buccale. Rien aux organes génitaux.

Santé générale très bonne ; rien dans les urines ; foie et rate normaux, — (*Presse médicale*, décembre 1895).

Observation 8

Eruption pemphygoïde. — PÉTRINI.

La nommée M. C..., 22 ans, mariée, de nationalité roumaine est reçue dans mon service de l'hôpital Colentina, le 13 octobre, et sort guérie le 19 novembre 1891.

Comme antécédents de famille, la malade dit que son père était sujet à des maux de tête. Les trois frères sont bien portants. Régée à 15 ans, elle a toujours été bien réglée.

Elle dit que depuis trois ans, elle a des douleurs de tête, localisées au front, revenant tous les deux ou trois jours. Ces douleurs se produisent souvent dans la matinée et sont plus prononcées avant et pendant la menstruation. Pas d'épistaxis. La malade a souvent des vertiges et il lui arrive quelquefois de tomber par terre, sans perdre connaissance. Pourtant elle n'est pas très anémique, la numération des globules rouges du sang le démontre. Pas de souffle cardiaque. La malade est un peu névropathe. Tous les organes sont à l'état normal. L'année dernière elle a été soignée à ce même hôpital pour une métrite catarrhale.

Trois mois avant son entrée dans notre service, la malade, ayant une forte céphalalgie, alla à la consultation gratuite de l'hôpital où on lui donna deux paquets de poudre, qui, selon la malade, aurait été de la quinine. Aussitôt après avoir pris un de ces paquets, elle fut prise d'une forte démangeaison sur tout le corps ; et le même jour apparurent quelques bulles sur le tronc et dans la cavité buccale. Elle ne prit pas le deuxième paquet, et retourna deux jours plus tard, à la même consultation où on lui donna un gargarisme.

Huit jours après la malade était complètement rétablie.

Une semaine avant son entrée dans le service, la malade étant de nouveau atteinte d'une violente céphalalgie, retourna à la même consultation.

Elle dit qu'on lui a prescrit de la quinine et de l'antipyrine en deux paquets. Aussitôt après avoir pris ces poudres, elle ressentit une démangeaison occupant tout le corps, y compris la

tête et le visage, avec température élevée, respiration accélérée. Deux heures plus tard elle remarqua des taches rouges sur le dos des mains, où apparurent ensuite des bulles grosses comme des noisettes, distendues par un liquide citrin. Des taches rouges apparurent ensuite sur différentes régions, où les bulles firent bientôt leur apparition.

Après le développement des éléments, les démangeaisons et l'agitation avaient disparu en partie, mais la malade éprouvait encore des picotements dans l'oreille et le visage du côté droit. Elle ressentit surtout une grande gêne dans la cavité buccale où se développèrent en premier lieu de nombreuses bulles.

A son entrée dans nos salles, je constate : une éruption de bulles occupant la plupart des régions des téguments; ces bulles se présentent aux différentes périodes de leur évolution. A côté de bulles bien développées, distendues par un liquide citrin, on en trouve d'autres affaissées plus ou moins complètement.

Ailleurs on voit des taches rouges livides, et des croûtelles épidermiques grisâtres.

Pour préciser davantage, je dirai que ces bulles occupaient le visage, la cavité buccale, le cou, les épaules, les bras et les avant-bras, le tronc, le dos, la poitrine, l'abdomen, les fesses. Elles étaient plus rares sur les cuisses et les jambes.

Ces bulles avaient des diamètres variables; oscillant depuis les dimensions d'une pièce de 0,50 cent. à celles d'une pièce de 1 franc, de 2 francs, et même de 5 francs en argent. Ces dernières occupent seulement les mamelles, où elles siègent, moitié sur le mamelon, moitié au-dessous de lui. Sur la mamelle du côté droit, on observe une bulle qui a l'aspect d'un

biscuit, résultant probablement de la réunion de deux bulles sphériques.

Le contour de ces éléments est très bien limité; les bulles sont séparées de la peau saine par un cercle rougeâtre. Leur disposition est assez symétrique à droite et à gauche, cette symétrie s'observe aussi par rapport à leurs dimensions.

Les paupières sont rouges et couvertes de petites bulles, intéressant seulement la partie supérieure. Les angles des yeux présentent aussi les traces de cette éruption.

Du côté de la cavité buccale on trouve aussi le même processus. La voûte palatine et le reste de la muqueuse buccale et linguale sont couvertes de détritux épithéliaux et d'érosions. Sur la voûte palatine on voit de petites bulles affaissées en partie. L'aspect de ces lésions rappelle très bien la diphtérie. En râclant doucement la langue, on met en évidence la muqueuse rougeâtre qui est très sensible au contact de l'air. Sur les commissures buccales on voit aussi des érosions et des croûtelles grisâtres.

La marche des bulles a été la suivante : la plupart sont restées distendues par le liquide citrin pendant quatre et cinq jours, le liquide ne devenait pas trouble durant ce temps. Puis, peu à peu, la résorption du liquide commençait à se faire ; les parois de la bulle s'affaissaient, séchaient ; ensuite survenait l'exfoliation. On ne pouvait pas rompre ces bulles en les prenant doucement avec les doigts, parce que leurs parois étaient formées par plusieurs couches de cellules épidermiques. Depuis le commencement jusqu'à la fin, le liquide contenu dans les bulles a toujours été citrin, clair, jamais il n'est devenu trouble.

A la place des bulles affaissées on voyait par transparence le

derme rouge, couvert par les productions épidermiques en exfoliation.

Cet état a persisté pendant une dizaine de jours.

Le lendemain de l'entrée de la malade dans le service je prescrivis : Bromhydrate de quinine 1 gr. 20 en deux paquets ; saccharine, bicarbonate de soude ââ, 1 gramme, eau distillée, 200 grammes pour gargarisme ; perchlorure de fer, 40 gouttes par jour, à prendre dans du vin. Diète lactée.

Au bout de deux jours, grande amélioration de l'état local et général. La cavité buccale est en grande partie nettoyée ; la malade peut mieux avaler et remuer sa langue. De sorte que l'idée d'une toxidermie bulleuse se confirme davantage.

Le 18 octobre. — La malade se plaint de maux de tête et, peu avant la visite du matin, elle a eu une épistaxis. Je continue le même traitement. Le 19, l'état général et l'état local étant de plus en plus satisfaisants, et dans le but de m'assurer laquelle des deux substances médicamenteuses, la quinine ou l'antipyrine, a été la cause de cette éruption, je prescris 1 gramme de sulfate de quinine, que la malade continue à prendre pendant trois jours. A la suite de cette médication je ne vois survenir aucun changement, le bien se maintient.

Le 22. — Je prescrivis 2 grammes d'analgésine en quatre cachets, que la malade prendra d'heure en heure. Aussitôt après avoir pris de ces poudres, la malade fut prise d'une forte démangeaison sur toute la surface du corps, elle fut agitée ; la face, les paupières et les lèvres devinrent rouges et se tuméfièrent. Le lendemain, dans les points où avaient existé les bulles, et qui venaient de reprendre une coloration presque normale de la peau, on constate une rougeur avec tuméfaction, et sur certaines régions du suintement.

Je prescris encore, pour mieux m'assurer du fait, deux grammes d'analgsine. Le lendemain, on observe sur les paupières et les lèvres déjà œdématisées, l'apparition d'un grand nombre de petites bulles; sur le dos de la langue on voit également des vésicules; et sur son bord gauche une bulle grosse comme une noisette. Les bulles existantes sur l'abdomen et sur les jambes, et qui étaient presque sèches, commencèrent à se soulever de nouveau, distendues toujours par un liquide transparent. Une rougeur plus intense limite la périphérie de ces efflorescences. Sur les fesses et les cuisses on observe un érythème papuleux.

La muqueuse du vagin est très rouge, et à la face interne des grandes lèvres on constate l'existence de quelques bulles en partie crevées. Je prescris un gramme de bromhydrate de quinine et le gargarisme à la saccharine.

Le 25. — On constate de nouvelles bulles entre les épaules. Les lèvres sont rouges et couvertes de masses épithéliales en desquamation. Les paupières toujours tuméfiées, sont couvertes de petites bulles. Les grosses bulles qui occupent les mamelles laissent suinter un liquide sanguinolent. Je fais continuer le bromhydrate de quinine, la saccharine, et je prescris de la vaseline boriquée pour le pansement de grandes bulles qui se sont déjà rompues.

Le 26. — La poussée de bulles cesse, leur régression commence. On continue le même traitement.

10 novembre. — La malade est tout à fait bien; toutes les bulles sont séchées. A leur place on voit une pigmentation brunâtre.

Comme la malade est, à un certain degré, névropathe, et, dans le but de m'assurer que la suggestion n'a été pour rien dans les manifestations cutanées, je lui fais prendre à son insu

un gramme d'antipyrine Leperdriel. Le lendemain je constate un érythème assez généralisé de la peau, avec rougeur des muqueuses visible, et la malade nous dit que, aussitôt qu'elle a eu pris, la veille, la potion prescrite, elle s'est sentie mal à l'aise, a eu des maux de tête et des démangeaisons sur tout le corps. Prévoyant une nouvelle poussée bulleuse si je continuais l'anal-gésine, je prescris à la malade une limonade citrique et la diète lactée. Trois jours après, l'érythème avait disparu, ainsi que les démangeaisons.

Le 29. — La malade, complètement guérie, sort de l'hôpital. Les taches pigmentaires persistaient encore à sa sortie.

L'examen microscopique du sang, comme aussi du liquide des bulles, ne nous a pas donné de renseignements de valeur.

Dans l'urine, quelques cylindres hyalins, des cellules épithé-liales du bassinet, de la vessie et un grand nombre de globules du pus. Nous avons trouvé aussi 0,30 centigrammes d'albumine par litre d'urine. (*Société franç. de Dermatologie et de Syphili-graphie*, 28 janvier 1892).

Observation 9

Purpura généralisé. Stomatite pemphigoïde hémorrhagique.
Troubles trophiques des ongles. D^r CH. LEROUX.

Les accidents provoqués par l'antipyrine sont aujourd'hui bien connus. Nombreuses sont les observations qui les relatent. Récemment à la Société de thérapeutique M. Lyon signalait un cas d'éruption survenue chez une femme de 32 ans quelques heures après l'ingestion de un gramme d'antipyrine. Il s'agissait

d'une éruption pemphigoïde généralisée avec production d'éléments bulleux sur la muqueuse buccale. M. Blondel citait, à la même séance, un cas d'éruption avec stomatite, ayant simulé une roséole syphilitique, accompagnée de plaques muqueuses buccales.

Le fait suivant est remarquable par l'intensité des phénomènes observés du côté de la bouche et des extrémités, et aussi par le développement de troubles trophiques des ongles manifestement dus à l'antipyrine. Voici le fait :

Germaine B... était atteinte depuis trois semaines d'une coqueluche de moyenne intensité avec quintes classiques suivies de vomissements. L'enfant, depuis quelques jours, prenait 0,50 d'antipyrine avant le déjeuner et le dîner, sans le moindre inconvénient. La coqueluche étant fort bénigne sans accompagnement de bronchite, la fillette sortait chaque jour. Le mardi 23 mars, l'enfant ayant pris froid se mit à tousser davantage, et dès le lendemain, avait une poussée légère de bronchite fébrile. La température ayant monté à 38°,5 le père administra de son chef, vers 7 heures du soir *un gramme* d'antipyrine. A 10 heures du soir gonflement de la face, apparition de rougeurs, quintes de toux violente et crachement de salive sanguinolente.

A minuit, j'examine l'enfant : roséole boutonneuse, légèrement violacée de la face, du dos des mains et des pieds ; salivation sanguinolente abondante ; larges bulles pemphigoïdes disséminées sur la muqueuse des joues, des lèvres, de la voûte palatine, remplies d'un liquide rougeâtre hémorrhagique, quelques-unes rompues ; pas de ganglions sous-maxillaires, pas de douleurs, pas d'angine. Les yeux sont injectés, larmoient abondamment. Bronchite généralisée, fièvre légère, température

38°4. On croirait à une rougeole, mais le siège de l'éruption, son apparition brusque, son caractère violacée font penser à une éruption provoquée par l'antipyrine.

Jeudi 25 mars. — La coqueluche est atténuée. La face est couverte de papules violettes, confluentes, quelques papules sont disséminées sur le cou ; sur le dos des mains et à la plante des pieds vastes plaques purpuriques douloureuses ; quelques papules sur les avant-bras et les jambes. Les ongles sont noirs, teints par des ecchymoses sous-onguéales. La stomatite est intense, la salivation abondante. De larges lambeaux d'épiderme muqueux se détachent des joues et des lèvres. Conjonctivite catarrhale intense, sécrétion muco-purulente de la conjonctive palpébrale. T. 38° le matin, 38°,4 le soir. L'état général est bon. Les urines sont foncées, peu abondantes, mais normales, sans albumine. La réaction par le perchlorure de fer ne dénote pas la présence de l'antipyrine.

Vendredi 26 mars. — L'éruption devient franchement ecchy-motique sur les joues, à la paume des mains, à la plante des pieds, sous les ongles. La pression est douloureuse et les extrémités sont légèrement gonflées. La salivation est abondante, muco-purulente ; pyorrhée gingivale. Des lambeaux d'épiderme muqueux, grisâtres, nécrobiosés, se détachent par les lavages, laissant la muqueuse érodée, sanguinolente. L'alimentation est devenue presque impossible. Urines normales. T. 38° le matin, 38°,3 le soir.

Samedi 27 mars. — Détente. T. 37°6, 37°8. Mêmes symptômes. La bouche se déterge ; la conjonctivite est moins intense, pas de ganglions sous-maxillaires.

A partir du dimanche 28 mars, l'amélioration se fait progressivement ; l'éruption s'éteint lentement ; la bouche se nettoie

peu à peu, mais la muqueuse exulcérée saigne assez abondamment. La bronchite diminue, mais la coqueluche a repris avec plus d'intensité. Les urines sont normales.

La détersion laisse des exulcérations assez profondes à la face interne des joues, surtout près des commissures des lèvres, qui gênent fort l'alimentation pendant quelques jours encore. Les gargarismes au chlorate de potasse, les irrigations, les attouchements au nitrate d'argent au dixième hâtent la guérison ; néanmoins la stomatite ne guérit que vers la fin de la quatrième semaine.

Pendant six semaines, on trouve à la paume des mains et à la plante des pieds des macules violettes, aux diverses places où l'éruption s'était développée avec le plus d'intensité. Il se fait une desquamation par petites squames en ces mêmes régions. Sur les ongles, il reste encore, au bout de six semaines, une teinte violacée qui témoigne des ecchymoses sous-onguéales du début.

15 mai. — Deux mois après le début, le tout est guéri, mais on trouve des troubles trophiques des ongles, des doigts, des mains, qui tous, sans exception, dans leur tiers moyen sont rugueux, rayés dans une zone d'un à deux millimètres de largeur et dans toute la demi-circonférence onguéale. L'ongle ayant poussé depuis deux mois, il est facile de rattacher les troubles de nutrition constatés alors, aux lésions ecchymotiques qui ont atteint la matrice de l'ongle, lors de l'éruption du début.

A la fin de juin, l'enfant revenue de la campagne ne porte plus traces de ces divers accidents. Les troubles trophiques des ongles seuls persistent, ils sont montés aux deux tiers externes et disparaîtront bientôt.

Sans vouloir, à propos de ce fait, discuter à fond la pathogénie de ces accidents, je tiens à faire remarquer que les reins chez cette fillette m'ont paru en parfait état, qu'il n'y avait point la moindre trace d'albumine. En tenant compte de la prédisposition créée par la coqueluche, s'est-il sous l'influence d'une poussée de bronchite fébrile, produit quelque trouble dans le fonctionnement rénal, le fait est possible mais difficile à démontrer. Faut-il au contraire attribuer ces accidents à une action de contact sur un estomac susceptible? L'hypothèse a été émise. Dans l'observation précédente, trois heures se sont écoulées entre le moment de l'ingestion et le début des accidents, mais dans divers cas que j'ai observés, quelques minutes à peine ont séparé le moment de l'ingestion et l'éclosion des accidents; dans plusieurs au moins l'estomac était malade. La seconde hypothèse serait ici plus plausible. Ce qu'il y a de certain, c'est que l'intégrité viscérale préserve ordinairement de ces accidents. Aussi s'observent-ils beaucoup plus rarement et avec moins d'intensité chez les enfants que chez les adultes, chez les sujets apyrétiques que chez les fébricitants.

(*Journal de Clinique et de Thérapeutique infantiles*, 5 août 1897.)

CHAPITRE II

Il nous a semblé qu'il serait intéressant de rechercher quelles pouvaient être les causes réelles, les causes profondes, déterminantes de ces éruptions. Nous avons été surpris de la quantité des hypothèses déjà émises. Peut-être la cause en est-elle dans l'intérêt tout particulier qu'il y aurait à préciser la pathogénie de ces éruptions, et Apolant de Berlin fait très justement observer qu'elle pourrait constituer une base élémentaire, pour l'étude de la pathogénie des autres affections de la peau de nature idiopathique.

Quelles paraissent être, dans les antécédents des malades les causes prédisposantes les plus générales ? On n'en signale guère dont la constance soit suffisante pour être utilement retenue et nous trouvons incriminés suivant les auteurs, l'arthritisme, le lymphatisme, le tempérament nerveux, le sexe féminin, etc... Enfin les plus prudents mettent ces éruptions sur le compte d'une manière d'être du terrain individuel, et cette façon habile de résoudre le problème infiniment

complexe de cette pathogénie suffit à leur esprit critique. Ils mettent ces éruptions sur le compte d'une *idiosyncrasie*, « expression commode qui masque l'ignorance de la cause véritable et dispense de toute recherche et de toute explication. » Un point précis que nous pouvons retenir, c'est que nous rencontrons souvent chez ces prédisposés des crises de migraine, des tares nerveuses. En outre il ne faut pas oublier que ces sujets sont le plus souvent des malades, et que dans leur passé ou leur présent, on retrouve des états pathologiques graves. Le plus souvent même, c'est à titre de thérapeutique active que l'antipyrine avait été donnée. Et nous verrons tout à l'heure quels arguments certains auteurs ont tirés du fait de la maladie des sujets.

Quoi qu'il en soit de l'influence des diverses causes pathologiques, et quelle que soit l'explication pathogénique que nous préférons, nous pouvons provisoirement accepter l'opinion de M. Thibierge d'après laquelle cette influence du médicament dans les dermatoses médicamenteuses demande pour s'exercer « des conditions complexes, des modifications spéciales des humeurs et des éléments figurés, *surtout un état particulier du chimisme organique*. Suivant que ces états pathologiques sont congénitaux, héréditaires, ou acquis dans l'enfance ou à un âge plus avancé, la faculté de faire des toxidermies médicamenteuses existera dès la naissance, ou à dater d'une époque plus ou moins tardive de l'existence ; suivant qu'ils seront passagers ou permanents, la disposition pourra être temporaire ou définitivement établie, et ainsi s'expliquent les phases

d'intolérance et de tolérance. » Il s'en faut cependant que prédisposition et états pathologiques coïncident. Par exemple, une prédisposition permanente est souvent engendrée par un état pathologique passager. « A cette prédisposition, on peut admettre plusieurs explications ; ou bien des causes adjuvantes, des états pathologiques de moindre importance ont pris pour une cause quelconque une valeur pathogène plus élevée ou bien les humeurs et les éléments cellulaires qui ont subi une première atteinte et réagi chimiquement ou biologiquement pour provoquer l'éruption, conservent à l'avenir, une réactivité plus prononcée, que le médicament peut à lui seul, sans l'aide d'un trouble viscéral, mettre en demeure, et la peau elle-même, conserve dans ses divers éléments, une irritabilité excessive plus accusée qu'avant l'éruption. »

Ainsi compris le mot d'*idiosyncrasie* prend une valeur apparente. Il sert tout au moins à préciser la question. Il rappelle, toute explication mise à part, ces faits d'observation : l'éruption se produit à tout âge, quel que soit l'état de santé *apparent*, quel que soit le mode d'administration et quelle que soit la dose du médicament. Nous avons vu qu'elle apparaît tantôt dès la première absorption, tantôt en pleine habitude, pour disparaître parfois. Nous verrons enfin que rien ne peut faire prévoir que quelqu'un est sensible à l'antipyrine ni qu'il va le devenir. Nous laisserons de côté pour une étude particulière certains points très spéciaux de ces dermatoses, tels que leurs localisations, leur récurrence sur place et la persistance de leur pigmentation.

Nous examinerons tour à tour les théories qu'on a données pour expliquer leur pathogénie, théories si nombreuses qu'elles laissent déjà prévoir sa complexité. En fait, elles se ramènent toutes à trois, *une théorie purement sanguine, une théorie hématogène et nerveuse, une théorie réflexe.*

C'est une théorie sanguine qui devait semble-t-il s'offrir la première à l'esprit. Il était naturel de penser que l'antipyrine ingérée et résorbée, mêlée à la masse sanguine devait venir influencer la peau et par une action irritative provoquer l'éruption. Déjà Deschamps, dans une thèse en 1878, se rattachait à cette explication et pour lui les éruptions médicamenteuses dépendaient du mode d'élimination du médicament et des altérations qui survenaient dans les propriétés physiques et chimiques du sang. A l'appui de cette opinion il citait cette expérience de M. Quinquaud : « Après avoir traité par l'iode de potassium une petite quantité de sang normal, M. Quinquaud vit une partie de l'hémoglobine dissoute acquérir un pouvoir exosmotique beaucoup plus considérable que celui de l'hémoglobine normale. Telle serait l'origine des éruptions purpuriques déterminées par l'iode de potassium. Il y aurait transsudation sanguine à travers les capillaires.

N'y avait-il pas là l'indication d'un travail sur l'action de l'antipyrine ? Et d'abord y avait-il des transformations physiques du sang ? En 1885, M. Arduin entreprenait des recherches à ce sujet, sous le contrôle de M. Hénocque, dans le service de M. Huchard à l'hôpital Bichat. Les résultats en furent précis : « L'examen

spectroscopique, dit M. Arduin, démontrait que l'antipyrine à dose médicamenteuse ne produit pas d'altération du sang. En effet chez l'homme soumis à la médication antipyrinique ainsi que chez les animaux intoxiqués par ce médicament, et nous l'avons vérifié dans toutes nos expériences, tant qu'il n'y a pas de période asphyxique, il ne se produit pas de troubles notables dans la transformation de l'oxyhémoglobine en hémoglobine, ni dans la réduction exagérée de l'oxyhémoglobine et jamais il n'y a eu production de méthémoglobine. Nos expériences ont été faites sur des grenouilles, des cobayes et des lapins. »

La même année, M. Devaux, dans une thèse de Nancy, affirmait que le sang contenant de l'antipyrine ne présentait pas de modifications au spectroscope et que chez un cobaye tué par une dose de un gramme d'antipyrine, il n'avait pas trouvé d'altération microscopique du sang. Enfin, d'après les expériences entreprises sur lui-même à l'état normal, il n'aurait pas trouvé, après ingestion de 3 grammes d'antipyrine durant 7 jours, de diminution appréciable dans la quantité de l'hémoglobine. Plus récemment, M. le professeur Lépine de Lyon, constatait que *in vitro* les hématies ne sont altérées par l'antipyrine, ni dans leur forme, ni dans leur nombre. Tout au plus doit-on supposer des modifications physico-chimiques du côté du plasma. Elles expliqueraient la coagulabilité beaucoup plus grande du sang antipyriné, qui fait de l'antipyrine un hémostatique puissant. Cette propriété, signalée d'abord par M. Hénocque, apparaît bien liée à une transformation des propriétés du plasma.

Mais des observations et des expériences nouvelles sont venues jeter une clarté singulière sur cette question jusqu'ici si obscure des qualités du sang dans les intoxications par l'antipyrine. En novembre 1901, M. Simon présentait à la Société de pédiatrie l'observation d'une fillette de neuf ans, soignée dans le service de M. Guinon pour une chorée vulgaire. En 4 jours, elle avait pris 9 grammes d'antipyrine. Vingt-quatre heures après la dernière prise, elle présenta une hémoglobinurie typique et cinq jours après un érythème généralisé.

Plus récemment encore, MM. Leredde et Pautrier, appliquaient à cette question la méthode si précise de la numération globulaire et se livraient à une expérimentation infiniment instructive dont voici les résultats communiqués à la Société de Biologie en juillet 1903 :

« Nous avons eu récemment l'occasion d'observer un cas d'éruption médicamenteuse due à l'antipyrine, et le malade ayant bien voulu se prêter à cette expérience, nous avons reproduit expérimentalement chez lui ces lésions. Nous avons procédé, au cours de cette éruption provoquée à des examens de sang répétés, en même temps que nous notions le temps d'apparition des différents phénomènes cutanés. Les résultats obtenus nous semblent des plus intéressants.

Nous fîmes prendre au malade dans notre laboratoire un cachet de 0.20 d'antipyrine après avoir procédé à un examen du sang qui donna les résultats suivants :

Globules rouges	5.600 000
Globules blancs	6 200

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires	61
Mononucléaires	32
Lymphocytes	1
Eosinophiles	2
Formes anormales. . . .	2
Macrophages	2

Le malade avait pris son cachet à 3 heures 45. Six minutes après il commençait à sentir des picotements aux lèvres, puis un prurit des plus aigus au niveau de la verge et du scrotum. Neuf minutes après l'ingestion du cachet de nombreuses taches érythémateuses commençaient à apparaître au visage, sur les mains, les bras, la verge, le scrotum, les fesses et les cuisses. Ces macules étaient absolument planes, irrégulièrement arrondies, de couleur rouge pigmenté de bistre. Par place les placards avaient un aspect urticarien. En même temps le prurit augmentait et s'exaspérait surtout au niveau de la verge. On fait un second examen du sang à 4 heures soit 15 minutes après l'ingestion d'antipyrine.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires	53
Mononucléaires	29
Lymphocytes	5
Eosinophiles	3
Formes anormales	6
Macrophages	4

A 5 heures, soit une heure et quart après la prise du

médicament, l'état était le même, si ce n'est que les plaques apparues avaient pris une teinte plus foncée. Le malade sentait en outre un assez fort picotement dans le nez, en même temps que s'établissait un véritable catarrhe nasal. Sur les lèvres, à la face interne des joues et à la voûte palatine picotements et taches érythémateuses. Pas de dysphagie, pas de salivation. En aucun point on n'observait d'élément bulleux.

Examen du sang :

Globules rouges	5.500 000
Globules blancs	6 400

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires.	54,5
Mononucléaires	27,5
Lymphocytes	3,5
Eosinophiles	6
Formes anormales	6,5
Macrophages	2

Le malade fut alors renvoyé chez lui. Revu dix jours après il nous déclara que l'éruption était allée en augmentant le soir de l'ingestion de l'antipyrine, qu'il avait eu de la salivation, les yeux injectés, un prurit intense et avait dû garder le lit une semaine.

Certains éléments des mains seraient devenus franchement bulleux, contenant du liquide. Il ne persistait plus qu'une pigmentation brunâtre au niveau des points atteints. » Il y avait à retenir de cette expérimentation, « l'existence de lésions sanguines commençant à appa-

raitre en même temps que les lésions cutanées et allant en s'accroissant avec elles. Elles consistent essentiellement en une très légère leucocytose, en une éosinophilie assez marquée, mais surtout dans l'apparition de globules blancs de forme anormale, déchiquetés, fragmentés, semblant témoigner de phénomènes de cytolyse. »

Enfin il y aurait lieu de se demander si certaines modifications du sang, antérieures à l'ingestion de l'antipyrine, ne sont pas utiles, même nécessaires à l'apparition des troubles cutanés. MM. Gilbert et Lereboullet ont signalé la fréquence des accidents cutanés dans la cholémie familiale : « Nous avons noté dans quelques cas une tendance particulière aux troubles cutanés variés (érythème noueux, érythème polymorphe, etc.) et il y aurait lieu sans doute de préciser le rôle de la cholémie dans l'étiologie de bon nombre de dermatoses, à pathogénie actuellement encore obscure. » L'antipyrine, ne serait alors que l'excitant banal qui brusquement permettrait aux pigments biliaires charriés dans le sang, de se révéler localement.

Quelle qu'ait été l'action de l'antipyrine sur la masse sanguine, qu'elle ait activement agi sur elle pour en modifier les propriétés physiques, chimiques et biologiques, qu'elle se soit dédoublée en produits de transformation, ou enfin qu'elle soit véhiculée en nature dans le sang, ce sang nouveau arrivera au contact de la peau et des glandes de la peau : « Il pourra là exercer une action directe sur la paroi des artérioles terminales ou des capillaires, — déterminant une réaction inflam-

matoire ou autre. — ou encore la substance portera son action sur les éléments de la peau, glandes par exemple, par lesquelles elle pourra s'éliminer en partie. » C'est rejoindre la théorie de Trousseau qui fait des éruptions médicamenteuses la conséquence d'une modification de la sueur. Mais comment expliquer alors les cas où l'éruption antipyrinique apparaît en quelques minutes ?

Or nous avons déjà vu que l'ingestion d'antipyrine provoquait chez un grand nombre de malades des sueurs abondantes. Il était logique d'admettre, si l'antipyrine s'éliminait en partie par la peau, que les glandes sudoripares excitées dans leur fonctionnement, irritées par cette sécrétion de produits anormaux, pussent subir une réaction inflammatoire. Y avait-il donc élimination d'antipyrine par la peau ? Le fait même de son action sur le fonctionnement du rein pouvait le laisser prévoir. Nous possédons pour la recherche de l'antipyrine des réactifs fort sensibles. Dans toutes les recherches la réaction fut positive. Elle porta tantôt sur la sueur, tantôt sur le contenu des bulles dans les éruptions à forme bulleuse. Dès 1885, M. Arduin, parlant du décelage de l'antipyrine par le perchlorure de fer disait : « Nous avons pu à l'hôpital Bichat reconnaître la même réaction dans les sueurs produites par ce médicament. » La même année, M. Devaux, signalait que après ingestion de cinq grammes d'antipyrine il avait, au bout d'une heure, découvert des traces du médicament dans les sueurs, les larmes et la salive. Enfin M. Imbelli dans un cas, MM. Tonnel et Raviart dans

un autre démontraient par les réactifs la présence de l'antipyrine dans le contenu liquide des bulles d'une éruption bulleuse.

L'insuffisance de cette théorie purement sanguine, qui dans la pathogénie de l'antipyrinide oubliait l'élément nerveux était manifeste. Pour la compléter on devait être amené à admettre une théorie mixte, hémotogène et nerveuse, où l'élément sanguin plus ou moins transformé n'était qu'un intermédiaire dont l'action s'exerçait sur le système nerveux. Les éruptions antipyriniques ne seraient alors que le résultat d'une excitation nerveuse soit centrale, soit périphérique, la cause même de cette excitation restant dans une transformation de l'équilibre sanguin. Le sang transformé dans ses propriétés chimiques ou physiologiques vient influencer les centres nerveux ou directement les terminaisons périphériques et dans l'un ou l'autre cas on a des troubles vaso-moteurs, sécrétoires ou trophiques qui produisent l'éruption. Ces dermatoses sont des *vaso-neuroses*.

Nous pousserons plus loin tout à l'heure l'analyse et nous essayerons de rechercher quel peut être le *point d'action* du médicament, ou de ses produits, central ou périphérique. Pour l'instant voyons quelles ont été les théories émises pour expliquer les changements survenus dans les propriétés physiologiques du sang, qui déterminent son action anormale sur l'élément nerveux. L'élément fondamental de toute éruption antipyrinique, sa base pourrait-on dire, est une vaso-dilatation périphérique. Toute l'étude de la physiologie de l'anti-

pyrine ne laisse aucun doute à cet égard. Quant aux modifications accessoires qui donnent à chaque éruption, dans chaque observation, son caractère propre, et qui ont permis dans ce chapitre des antipyrinides de reconnaître des formes et des catégories, peut-être peut-on les expliquer avec Broecke, par l'état de chacun des tissus cutanés, par ce qu'il appelle leur idiosyncrasie, qui n'est en réalité que leur vitalité plus ou moins grande, mieux leur *état vital*. « Ainsi une éruption simplement érythémateuse, devient vésiculeuse ou bulleuse lorsque la résistance de l'épithélium est affaiblie ; lorsqu'il s'y joint un élément spasmodique l'éruption devient papuleuse et urticarienne ; lorsqu'il se produit une congestion passive veineuse on a des éruptions périphériques ou des œdèmes. » L'état général du sujet doit contribuer aussi au polymorphisme de l'éruption.

Est-il possible d'admettre que l'antipyrine absorbée et diluée dans la masse sanguine vienne agir en nature sur le système nerveux ? Rien à première vue ne paraît s'opposer à cette hypothèse. Même elle tire un argument du décelage de l'antipyrine dans la sueur, dans l'urine, dans la salive, et la rapidité d'apparition de l'éruption dans certaines observations n'est pas faite pour en éloigner. Nous avons déjà vu d'autre part qu'une moitié seulement de l'antipyrine est éliminée en nature par les urines. La peau éliminerait-elle donc l'autre moitié et n'est-il pas plus logique d'admettre qu'une partie au moins subit des dédoublements ou des transformations ? Enfin certains cas, comme celui

de Tonnel et Raviart, ne restent ils pas alors inexplicables ? Il s'agit d'un malade qui a de mauvais reins et qui présente une éruption antipyrinique. Dans le liquide des bulles, les réactifs révèlent des traces d'antipyrine. Dans l'urine il n'est possible à aucun moment d'obtenir une réaction positive.

Mais le fait précis qu'il nous faut retenir c'est que chez certains sujets, la prise d'une dose d'antipyrine, si minime soit-elle, — 0,05 dans une observation — produit une éruption nette, et dès le premier jour. Ce sont là des cas types où il s'agit d'une sensibilité parfaite à l'antipyrine. Bazin dès 1862 avait signalé ce caractère des éruptions médicamenteuses dont les plus petites doses suffisent parfois pour produire des accidents éruptifs. Comment expliquer cette action rapide de l'antipyrine diluée dans la masse sanguine ? Pour M. le professeur Fournier, il n'y aurait éruption que lorsqu'il y aurait saturation.

C'est lorsqu'il y aurait accumulation suffisante du médicament dans le sang que l'antipyrine agirait sur le système nerveux, que l'éruption apparaîtrait. Même, cette saturation ne serait-elle pas favorisée par l'état pathologique ou le mauvais fonctionnement du rein qui ne filtrerait plus le médicament, comme il ne filtre plus les auto-toxines ? Il est possible d'admettre que l'antipyrine agisse en nature sur les centres nerveux vaso-moteurs et trophiques et l'on peut comprendre que les centres nerveux ne puissent être impressionnés que, lorsque le sang est suffisamment riche en antipyrine. De même qu'il faut des doses suffisantes d'antipyrine

pour exercer une action appréciable sur la température et la sensibilité, de même il doit falloir une accumulation suffisante pour créer les troubles nerveux dont dépendent les éruptions, que cette saturation soit acquise en une fois par une forte dose ou par accumulation de petites doses longtemps répétées. Mais comment expliquer alors les cas où l'antipyrine agit à dose très minime et dès la première absorption, et les cas où l'antipyrine est tolérée très longtemps à haute dose, avant de brusquement produire des éruptions?

On échapperait peut-être à ces objections avec la théorie de Behrend qui admet pour expliquer la pathogénie des éruptions que, « sous l'influence d'agents médicamenteux, il se formerait dans l'organisme des toxines variables suivant les sujets. » Ces toxines produites sous l'action de l'antipyrine dans le sang, et agissant sur les centres nerveux, produiraient alors des accidents cutanés et des accidents généraux, symptômes d'une véritable intoxication. En outre l'élimination de ces toxines par la peau prédisposée serait une cause adjuvante des éruptions médicamenteuses. Cette action du sang, chargé de toxines par action médicamenteuse, serait assimilable à l'action du sang empoisonné par les sérums animaux et les toxines microbiennes. « On ne s'explique, dit M. Thibierge, les éruptions tardives provoquées par les sérums thérapeutiques à époque fixe que par la réaction du sérum animal sur le sérum humain et la production lente d'un agent toxique qui agit sur les vaisseaux ou sur l'appareil nerveux du

tégument. » Et pour M. Grancher, qui accepte en partie la théorie de Behrend, cette action serait à rapprocher de celle de la lymphe de Koch qui produit des effets très intenses et parfois des éruptions variées : érythème scarlatiniforme ou rubéolique, vésicules, vésico-pustules, bulles, urticaire, herpès labial, à dose infinitésimale. Et la nature des toxines différant d'un individu à l'autre expliquerait le polymorphisme des éruptions.

Cette théorie de Behrend, pour si séduisante qu'elle fût, prêtait à de grosses critiques, dont la plus grave était son caractère hypothétique. Supposer qu'un médicament ingéré, à dose parfois très minimes, put produire, souvent dès les premières minutes, par une vertu mystérieuse, des toxines qui à leur tour modifieraient les propriétés physiologiques du sang presque instantanément cela n'apparaissait-il pas comme une construction de l'esprit ? N'était-il pas bien plus simple, de supposer avec M. Besnier « que les causes banales considérées comme les plus importantes dans la pathogénie des affections cutanées, ne font en réalité que mettre en jeu l'aptitude morbide du sujet et provoquer la détermination cutanée déjà toute préparée ? Ce n'est pas le médicament c'est le malade qui fait l'éruption. » N'était-il pas plus naturel de considérer avec M. Brocq, « que le médicament n'est que la cause occasionnelle réveillant la disposition de l'organisme à une dermatose ? » Et si l'on objecte que les éruptions pour un même malade ne sont pas toujours identiques à elles-mêmes, nous rappellerons combien il est facile d'admettre des différences de vitalité dans les territoires cutanés sui-

- vant les moments et la vitalité générale du sujet, qui peuvent influencer sur la forme même de l'éruption.

Et si l'on estime avec M. Brocq, que le médicament n'est que la cause occasionnelle de l'éruption, ne peut-on pas conserver l'explication de Behrend, en admettant avec M. Grancher, que le médicament « provoque seulement la mise en action de toxines, préexistantes dans le sang ou les tissus, toxines qui étaient pour ainsi dire à l'état latent, et qui n'attendaient qu'une occasion pour entrer en jeu. » De même que l'eczéma est souvent révélé par le froid, l'éruption individuelle serait révélée par l'antipyrine, l'aptitude morbide du sujet ayant été mise en jeu. « Et cela expliquerait la production quelquefois très rapide des phénomènes. » Cela expliquerait aussi très bien les éruptions ne survenant qu'après un emploi prolongé du médicament ou les accidents intermittents, l'éruption tantôt apparaissant tantôt n'apparaissant pas ; d'autres fois l'organisme présentant une grande sensibilité à l'antipyrine, sensibilité qu'il perd par la continuation de l'usage. Il est possible de concevoir le jeu de certains organes à fonctions antitoxiques et la formation d'antitoxines neutralisantes, suivant les moments, l'état général du sujet et son équilibre leucocytaire. « Toutes les questions afférentes à la tolérance et à l'intolérance de la peau pour les médicaments se réduisent certainement à des réactions chimiques, mais celles-ci sont trop délicates pour pouvoir être déterminées, même être soupçonnées et recherchées dans l'état actuel de la science. » (Thibierge).

Mais cette question de la préexistence des toxines individuelles dans la pathogénie des éruptions par l'antipyrine n'est point une pure hypothèse. A défaut de comprendre, nous concevons suffisamment maintenant le chimisme cellulaire pour comprendre l'importance de l'équilibre toxique dans une question comme celle-là. Nous connaissons suffisamment les éruptions rapportées à l'auto-intoxication pour avoir le droit d'en rapprocher celles-ci. M. Thibierge estime « qu'on arrive toujours à découvrir quelque état pathologique de l'économie, antérieur, contemporain ou consécutif à l'absorption du médicament, portant sur un ou plusieurs viscères qui interviennent dans son absorption, ses transformations chimiques ou son élimination ou quelque altération humorale qui favorise des réactions chimiques ou des altérations cellulaires intervenant dans la production de l'éruption. »

Et tout naturellement, ici se pose la question de la dépuration sanguine. Ces toxines mises en action par l'antipyrine, quelle en est l'origine, pourquoi préexistent-elles dans l'organisme ? Faut-il incriminer seulement l'auto-intoxication ? Faut-il incriminer une résorption de toxines gastro intestinales ? et *pourquoi ne s'éliminent-elles pas* ? Faut-il incriminer un mauvais état de la glande hépatique et de la glande rénale ? Mais avant d'aborder ces questions il nous paraît intéressant de signaler ici quelques cas, où les éruptions provoquées par des causes d'origine nettement toxique, et les éruptions causées par l'antipyrine se rapprochent

d'elles-mêmes, se superposent, s'identifient presque pourrait-on dire.

Dans un long article que M. H. Fournier consacrait en 1898, dans le *Journal des maladies cutanées et syphilitiques* aux éruptions bulleuses provoquées par l'antipyrine, il rapporte une observation fort intéressante. Il s'agit d'une malade qui a présenté une éruption en 1892. En 1893, elle a eu une éruption érythémateuse et bulleuse qui disparaît en huit jours, laissant une pigmentation très accentuée au niveau des anciennes bulles. Enfin en 1896, M. Fournier est appelé auprès d'elle pour des démangeaisons atroces, le 12 juillet. « Le 13, les démangeaisons avaient augmenté. Enfin le 14 apparaissait une éruption de bulles au poignet et des placards rougeâtres. Ça et là parmi ces éléments éruptifs de nouvelle formation, on pouvait voir de larges taches pigmentaires, vestige des éruptions antérieures. » En interrogeant la malade, M. Fournier se convainquit que chacune de ces éruptions, avait été précédée de l'ingestion d'antipyrine. « Mais les premières fois, dit-elle, cela ne lui avait pas fait grand'chose. » Or, M. Fournier ajoute que durant son interrogatoire, « elle m'assura n'avoir fait aucun écart de régime, sachant ce que cela lui coûterait, car dix ans auparavant elle avait été empoisonnée par de la langouste et avait été atteinte d'une éruption rougeâtre qui l'avait fait beaucoup souffrir. »

Ces deux descriptions si rapprochables ne sont-elles pas curieuses, surtout si l'on veut bien considérer que dans l'article de M. Fournier, leur correspondance n'est

qu'un détail de hasard, qu'il ne signale même pas et dont il ne déduit rien. Mais l'observation de MM. Baudouin et Emery, communiquée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie en 1898, est plus typique encore, car non seulement la description de l'éruption par l'antipyrine se confond avec celle d'une éruption par intoxication, mais encore l'éruption par l'antipyrine se produit aux mêmes lieux et de la même façon que celle par intoxication alimentaire. Pour quiconque sait combien cette localisation précise à chaque récurrence aux mêmes lieux, est le caractère original de l'éruption par l'antipyrine, le rapprochement de ces deux éruptions jette un jour singulièrement instructif sur la pathogénie des antipyrinides.

Nous croyons utile de citer cette observation : « Voici une femme de 28 ans qui est entrée il y a quelques jours dans le service de M. le professeur Fournier, pour une éruption d'érythème bulleux en plaques, localisé aux régions fessières et au membre inférieur gauche, et dont l'origine nous paraît présenter un intérêt tout particulier. Il semble en effet tout d'abord qu'on se trouve en présence d'une dermatose antipyrinique. Le 1^{er} mai dernier, la malade qui avait pris pour la première fois une dose d'antipyrine pour calmer des névralgies, sentit, au bout de quelques minutes, se produire cette éruption qui s'accompagna pendant plusieurs jours d'une sensation de brûlure des plus douloureuses ; celle-ci d'autre part offrait tous les caractères que nous avons déjà constatés dans des cas de dermatose dont cette origine médicamenteuse était indiscutable : pla-

cards érythémateux très douloureux, nettement orbiculaires, dont le volume varie de celui d'une pièce de 0,50 centimes à celui d'une pièce de 5 francs, et dont la surface rouge vineuse, très brune même par place, a été recouverte à un moment donné de larges bulles aujourd'hui affaissées.

Cependant, deux crises éruptives absolument semblables à celle-ci, tant au point de vue des symptômes objectifs que de la réaction douloureuse et de l'évolution, se sont produites antérieurement, l'une au commencement de novembre, l'autre il y a 6 semaines. La malade ne sait à quelle cause attribuer la première : les plaques bulleuses qui la constituaient séchèrent au bout de 10 jours sans cependant disparaître, car la peau resta toujours très fortement pigmentée à leur niveau. Quant à la seconde poussée, elle aurait fait suite à un repas composé principalement de maque-reaux. Dans les deux dernières crises, ce furent uniquement les plaques de l'éruption précédente qui se réveillèrent en quelque sorte et évoluèrent de la même façon sans qu'il s'en produisit de nouvelles, en laissant encore après elles les mêmes macules pigmentaires indélébiles qui avaient suivi la première poussée. » — Nous citerons pour terminer l'observation d'une malade de M. Bodin qui présentait une éruption bulleuse pemphygoïde par l'antipyrine et dont il rapportait l'observation dans la *Presse Médicale* de décembre 1895. « Le point le plus particulier, dit M. Bodin, c'est que la malade dont l'éruption actuelle reconnaît incontestablement pour cause l'ingestion d'antipyrine.

a eu huit mois auparavant une éruption très analogue, identique même dans ses parties essentielles, sans aucune ingestion de médicament, simplement à la suite d'un léger embarras gastrique. »

Enfin, et quelle que soit la valeur de tels rapprochements, si nous admettons la préexistence de ces toxines, que l'antipyrine ne fait que mettre en action, comment expliquer cette préexistence dans l'organisme ? Nous suffira-t-il d'invoquer l'auto-intoxication ? Sans doute beaucoup de sujets sont des arthritiques, des gouteux des ralentis de la nutrition, des malades, des cachectiques. Beaucoup sont surchargés de déchets. Mais cette explication est-elle suffisante ? Sans doute non.

Les travaux de M. le professeur Bouchard et de ses élèves, ont montré depuis longtemps que beaucoup d'accidents éruptifs sont liés dans une certaine mesure à un mauvais état fonctionnel du tube digestif. M. le professeur Hayem, étudiant les éruptions médicamenteuses de cause interne, pense que le médicament provoque souvent une gastrite médicamenteuse. L'antipyrine agirait donc par voie gastro-intestinale directe. Elle déterminerait une gastrite qui favoriserait la résorption des toxines habituelles. Et ce sont elles qui mêlées au sang, produiraient les accidents généraux et cutanés signalés. *Les éruptions par l'antipyrine seraient des éruptions par auto-intoxication d'origine gastro-intestinale.* Peut-être même trouverait-on là l'explication de cas comme celui de M. Morel Lavallée où l'antipyrine prise par la bouche ou le rectum produi-

sait de l'urticaire et jamais rien en injection sous-cutanée.

Et de fait, dans beaucoup d'observations, nous notons un état gastrique mauvais, des vomissements, un état saburral de la langue. Mais alors une question se pose : ce milieu gastro-intestinal si riche en toxines, ne pouvait-on le modifier, ne pouvait-on, puisqu'il y avait à craindre qu'elles fussent résorbées, diminuer la toxicité de ces toxines, surtout ne pouvait-on éviter leur formation ou en diminuer la quantité, ne pouvait-on en un mot faire de l'antisepsie intestinale et gastrique ? En 1891 M. Gremaud publiait une thèse où à propos des éruptions bromiques et boriques il démontrait par de nombreuses observations que ces éruptions « sont capables de guérison ou d'amélioration par l'antisepsie intestinale et cela malgré l'emploi du médicament qui les a produites. » La même année M. Féré, dans un article de la *Semaine médicale*, étudiait l'influence de l'antisepsie intestinale et mettait en lumière le rôle des troubles gastro-intestinaux dans la pathogénie des éruptions bromiques.

A cette opinion il y aurait à opposer tous les cas où l'éruption suit si rapidement l'ingestion d'antipyrine, qu'il n'y a vraiment pas moyen de supposer une action du médicament sur le milieu gastro-intestinal. D'ailleurs, quelle que soit l'origine de ces toxines, n'y aurait-il pas lieu de chercher dans le plus ou moins bon fonctionnement des organes de défense et d'élimination, la cause prédisposante de l'éruption ? Nous connaissons le rôle antitoxique du foie, le rôle dépuratif du

rein. Les sujets sensibles à l'antipyrine, ne seraient-ils pas simplement, quelle que soit la façon dont on explique la production de cet empoisonnement, des empoisonnés, parce que leurs toxines ne sont pas transformées ou ne sont pas éliminées. Nous avons vu à propos de la physiologie de l'antipyrine que ce médicament agit puissamment sur le rein, que pour M. Robin entre autres, il diminuerait la sécrétion urinaire dans la proportion de 20 à 40 pour 100. MM Renault et Lépine expliquent par ce mécanisme l'apparition de ces éruptions. L'antipyrine ferme le rein. Il ne faudrait donc voir dans ces dermopathies que le symptôme d'une intoxication par insuffisance temporaire due au médicament.

Pour MM. Tonnel et Raviart, dans un cas déjà cité, il faudrait attribuer l'éruption à une action irritative locale de l'antipyrine, — et il importerait de savoir si l'état des glandes sudoripares nous expliquerait la localisation *in situ* (Hallopeau) — à laquelle s'ajoute une véritable action secondaire; à l'action traumatique que le médicament exerce sur les différents éléments du tégument, vient s'ajouter celle des ptomaines et des toxines que produit le tube digestif et que ne modifie pas la glande hépatique. Comme on le voit, pour eux cette pathogénie est complexe. Nous n'en retiendrons ici que l'indication qu'ils donnent du rôle du foie: « Le foie, de l'intégrité duquel nous doutions, fut mis à l'épreuve de la glycosurie alimentaire. La malade absorba 200 grammes de sirop de sucre et une heure et demie après les urines recueillies réduisaient franchement la

liqueur cupro-potassique. Or nous savons que la diminution du pouvoir d'arrêter les poisons intestinaux est solidaire de la fonction glycogénique » (Roger). Et nous remarquerons aussi que dans cette observation, leur malade a de mauvais reins et qu'il n'a pas été possible de déceler dans son urine de trace d'antipyrine alors que le même réactif en révélait dans la sueur.

Il semble donc, que l'explication de la sensibilité à l'antipyrine par une insuffisance temporaire du rein est insuffisante. Et nous sommes amenés à rechercher si dans les antécédents de nos sujets nous ne trouverons pas des tares rénales ou hépatiques chroniques, si dans les maladies mêmes pour lesquelles le médicament est administré, nous ne trouverons pas des raisons de supposer la possibilité de troubles durables dans le fonctionnement des reins et du foie. M. Virolleau, étudiant la pathogénie de quelques dermatoses médicamenteuses, dans une thèse de Bordeaux, s'est placé assez exactement à ce point de vue, si ce n'est que pour lui le médicament est seul en cause et agit directement. Il en arrive à conclure à l'influence considérable « de l'agent antitoxique et de l'agent éliminatoire. Quand l'un ou l'autre est touché, un médicament normalement éliminable ne l'est plus. Les dermopathies qui en résultent sont les réactions propres à ces intoxications, comme l'urémie et l'ictère aux auto-intoxications.

MM. Gilbert et Lereboullet ont récemment signalé la tendance des cholémiques simples à faire du prurit, des érythèmes et des mélanodermies. Nous reviendrons sur

ce dernier point. Signalons seulement la fréquence de l'urticaire. « C'est surtout l'urticaire dont il est important de connaître les rapports avec la cholémie, car, nos observations sont sur ce point démonstratives, *presque toujours l'urticaire est d'origine biliaire*. Sans doute des causes occasionnelles, notamment des causes alimentaires, ou des causes toxiques (antipyrine, morphine) peuvent intervenir, mais la cholémie semble la cause prédisposante nécessaire. »

M. Thibierge, dans une revue des causes déterminantes des éruptions médicamenteuses, s'arrête longuement aux troubles rénaux et hépatiques : « Toutes les affections hépatiques, dit-il, qui intéressent primitivement ou secondairement l'élément glandulaire du foie, et qui compromettent sa fonction antitoxique, peuvent favoriser l'action du médicament sur la peau : C'est ainsi que les sujets atteints de cirrhose alcoolique ou cardiaque supportent souvent mal les iodures et font facilement sous leur influence des éruptions purpuriques. L'insuffisance rénale accompagnée ou non d'albuminurie est la condition d'un grand nombre de toxidermies médicamenteuses parce qu'elle entrave l'élimination du médicament, modifie la constitution chimique du milieu sanguin et le rend plus vulnérable aux réactions chimiques engendrées par le médicament et ses dérivés. Elle intervient sans doute pour une part, concurremment avec les troubles des fonctions hépatiques, avec les modifications du plasma sanguin, pendant la menstruation, la grossesse et l'allaitement, pour produire une intolérance passagère vis-à-vis d'un

certain nombre de médicaments au cours de ces états physiologiques. »

Cette théorie de l'insuffisance hépatique et rénale n'a que plus de force si on accepte la théorie d'une mise en action de toxines préexistantes, et nous pouvons tout naturellement supposer la possibilité d'une suppléance dans ces fonctions, comme on la rencontre dans les affections chroniques du rein et du foie. A l'appui de sa théorie M. Virolleau cite des exemples qui gardent pour nous toute leur force. Nous en reproduisons un parce qu'il montre très nettement la concomitance entre un état pathologique grave et la sensibilité cutanée à un médicament. Il s'agit d'un malade « qui présentait sur les membres inférieurs et sur les membres supérieurs, une série de disques érythémateux, de dimension variable, sans forme définie, d'un rouge louche et disparaissant sous la pression. La veille il avait pris 0.50 de sulfate de quinine et c'est à la suite de l'emploi de ce médicament qu'il avait vu son corps se couvrir de rougeurs. Il a subi plusieurs fois le même accident car il a séjourné 27 mois au Sénégal et il est sujet à des accès de fièvre très accusés. La rate est volumineuse et la quinine a été fréquemment employée, *mais elle n'a pas de prise sur les téguments lorsqu'elle est administrée à distance des accès.* C'est du moins ce que le malade a remarqué. »

Cette sensibilité à la quinine est tout à fait rapprochable d'une sensibilité semblable à l'antipyrine et c'est à ce titre que nous avons rapporté cette observation. Enfin il y aurait à rapprocher de ces éruptions par

insuffisance, les éruptions érythémateuses, toutes les dermatoses, qui apparaissent dans le cours des néphrites (Merklen), le prurit et l'urticaire du mal de Brigh. On y trouverait des points de comparaison pleins d'intérêt. Malheureusement, pour logique que soit cette théorie, beaucoup de faits lui échappent. Ces faits sont de deux ordres. Il y a les cas d'idiosyncrasie pure, les cas où il n'est possible de trouver dans les antécédents des malades, aucune tare hépatique ou rénale, sans compter d'ailleurs que fréquemment ces mêmes sujets ne présentent aucun trouble gastro-intestinal, aucun indice d'auto-intoxication. Ces cas sont nombreux, fréquents chez les enfants dont la sensibilité cutanée à l'antipyrine est grande cependant. Il y a en outre les cas où les malades, porteurs de lésions avancées, ou nettement cachectiques, supportent admirablement l'antipyrine même à dose élevée pendant des périodes très longues. Les diabétiques tolèrent facilement l'antipyrine. M. Morel Lavallée cite le cas d'un urémique subaigu, qui fait des éruptions par auto-intoxication, qui fait des éruptions par la quinine et qui supporte parfaitement l'antipyrine. Cela est un cas typique parce qu'on y retrouve justement une prédisposition de la peau. De tels exemples pourraient être cités à l'infini.

Il y a là une sérieuse objection à cette théorie de l'insuffisance hépatique et rénale qui ne peut suffire à expliquer les éruptions par l'antipyrine. Tout au moins ne peut-elle suffire à les expliquer toutes. Mais il y a une objection autrement grave, qui s'oppose d'ailleurs

à tout l'ensemble des théories hémato-gènes : c'est celle de l'instantanéité de l'éruption dans bien des cas. Il s'y joint le fait de la sensibilité de beaucoup de sujets à telle forme d'administration de l'antipyrine et leur tolérance à d'autres. Nous allons voir comment la théorie réflexe a essayé de résoudre ces difficultés.

Potain a montré que la muqueuse d'un estomac fatigué, pouvait être le départ de réflexes qui amenaient un resserrement des artérioles des poumons, d'où dilatation aiguë du cœur droit, avec palpitation, angoisse précordiale, dyspnée, rougeur extrême de la face. L'antipyrine dont l'action sur la muqueuse gastrique n'est pas douteuse ne pourrait-elle pas être la cause d'un réflexe identique ?

En 1899, M. Klein, présentait à la Société de Thérapeutique, une observation qui fut le point de départ d'une discussion sur la théorie des réflexes nerveux, comme cause des antipyrinides. Il s'agissait d'une jeune femme nerveuse et migraineuse, à l'estomac irritable, qui après une prise de 0,50 d'antipyrine, vit apparaître une éruption papuleuse manifeste seulement sur le côté gauche. A intervalle une autre prise fut suivie d'effets identiques. De plus, chaque fois que le sujet fut amené à manier de l'antipyrine, et à toucher ce produit avec les doigts, il se manifesta immédiatement un exanthème et toujours sur le côté gauche du corps. Ces phénomènes ne seraient-ils pas de nature hystérique et suggestive ? Mais M. Klein ayant jeté une pincée d'antipyrine dans la tasse de café de sa

malade sans qu'elle s'en aperçut, l'exanthème apparaissait cinq minutes, après sur le côté gauche.

Cette observation, pour curieuse qu'elle fût, n'étonnait point M. Bardet, qui à la même séance faisant observer qu'il s'agissait d'une dyspeptique répondait : « l'antipyrine est un violent irritant de la muqueuse gastrique. Il se produit avec ce médicament ce que l'on observe avec beaucoup d'aliments, une irritation gastrique, suivie d'un réflexe peaucier. C'est ce que j'ai soutenu souvent au sujet des pseudo-intoxications alimentaires. J'ai cité l'observation, de dyspeptiques pris d'érythème à la suite de l'ingestion d'aliments divers, pommes de terre frites notamment, d'autres frappés de sueurs visqueuses du front une minute ou deux après ingestion. Il s'agit donc d'un réflexe extrêmement rapide, qui a constamment l'irritation gastrique pour cause appréciable. J'ai même cité des sujets chez lesquels la vue seule ou l'odeur de ces aliments si souvent cause de troubles pénibles, amenait la production de sueurs visqueuses. A cela on m'a objecté que ces gens étaient hystériques. C'est une explication, mais elle ne me satisfait pas. Un homme voit la salivation se produire à la vue d'un mets alléchant et ce fait n'étonne personne. Pourquoi donc s'étonner qu'un estomac irritable réagisse par réflexe d'une manière différente quoique encore comparable. Voilà pourquoi la malade de Klein ne peut manier de l'antipyrine sans éprouver l'exanthème. Le souvenir seul de l'action connue, ou l'action de quelques particules arrivées sur la pituitaire peuvent fort bien provoquer le réflexe

gastro-peaucier, comme dans les cas que je viens de rappeler.»

M. Legendre ajoutait : « Logiquement, les réflexes gastriques ne devraient pas être unilatéraux mais diffus. Cependant nous possédons des exemples analogues. Par exemple on observe chez certains dyspeptiques, de la mydriase unilatérale. »

Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est le rapprochement même de cette action de l'antipyrine par suggestion, de son action par ingestion. Le point capital est là : cette malade prend de l'antipyrine et elle a une éruption. Elle manie de l'antipyrine et elle a la même éruption. Elle ingère de l'antipyrine sans le savoir et elle a la même éruption. Comment concilier ces faits sans une action réflexe gastro-cutanée ?

Un autre point de vue intéressant, et que nous retrouverions dans un grand nombre d'observations, c'est *la rapidité de l'action de l'antipyrine*, l'instantanéité pourrait-on parfois dire. La malade prend de l'antipyrine et une demi-heure après elle a une éruption. Mais manie-t-elle le médicament, l'éruption se manifeste immédiatement. Une troisième fois, absorbée inconsciemment, l'antipyrine agit 5 minutes après. Un cas de M. le professeur Debove, rapporté dans la thèse de M. Denux, va nous servir d'exemple :

« A 3 heures, on donne à la malade une demi-cuillerée à bouche (0,50 d'antipyrine). La malade n'avait rien pris depuis midi et le déjeuner avait été bien toléré. Immédiatement après, douleurs en brûlure dans l'estomac. Au bout de dix minutes, la malade rend par la

bouche la valeur d'une cuillerée de matières glaireuses, dans lesquelles elle croit reconnaître par le goût et la vue, une partie au moins du médicament ingéré. Aussitôt après ce vomissement, apparition sur le pied, la jambe, le bras, la joue et l'oreille du côté droit, de plaques de rougeur érythémateuse, larges à peu près comme la paume de la main, fortement prurigineuses. Presque en même temps, sur des points symétriques du côté gauche, apparition de plaques semblables. Ces plaques prennent rapidement l'aspect de peau frappée par des orties.... Douleurs insupportables analogues à celles causées par des piqûres d'orties et que l'on calme par l'application d'huile d'amandes douces. Cinq minutes après cette éruption, grand malaise, troubles de la vue, oppression vive, respiration lente et pénible, peau froide, pouls lent et petit; pendant trois minutes, la malade demeure dans un état syncopal. Cependant elle dit n'avoir jamais perdu complètement connaissance. Au bout de ce temps, le malaise se dissipe peu à peu, mais la malade reste une demi-heure sans pouvoir se réchauffer. L'éruption ne disparaît que deux heures après, sans laisser ni traces ni démangeaison. L'accès de fièvre quotidien de 3 heures n'a pas eu lieu. »

Il faut remarquer que dans ce cas, l'estomac était probablement vide, que le médicament a été administré sous une forme concentrée et que l'estomac a immédiatement réagi par des brûlures douloureuses, puis par un vomissement qui expulsa l'antipyrine en partie, enfin par une éruption cutanée. Ces observations sont

innombrables, et souvent on note que dans une série d'éruptions successives, l'antipyrine agit chaque fois, plus rapidement, comme s'il s'était fait une éducation du réflexe.

Enfin un dernier argument vient plaider en faveur de cette thèse. C'est le fait que parfois l'antipyrine provoque une éruption lorsqu'elle est prise par la voie stomacale, alors qu'elle n'agit pas par voie sous-cutanée. M. Grancher dans un article déjà cité, rapporte un cas de Martino très net : « Une femme sujette à des migraines et chez laquelle après l'ingestion de trois paquets de 0,15 d'antipyrine chacun, se développe un urticaire intense. Ce fait s'est répété plusieurs fois et l'exanthème est apparu presque immédiatement après l'ingestion du médicament. Par contre les injections sous-cutanées d'antipyrine n'ont produit aucun effet. »

On saisisait peut-être mieux encore l'action du médicament sur la muqueuse gastrique et le réflexe gastro-cutané qui en dérive, dans des cas comme celui de Jasecwiez où un malade très susceptible pouvait prendre l'antipyrine en solution étendue, tandis que l'administration sous forme de cachets provoquait infailliblement des éruptions. M. le professeur Pouchet nous a d'ailleurs depuis longtemps enseigné combien était nuisible l'administration en cachets des médicaments irritants pour la muqueuse gastrique, pour lesquels les solutions sont les seules à employer. Il resterait cependant à expliquer tous les cas où l'antipyrine administrée à des dyspeptiques avérés est parfaitement supportée.

CHAPITRE III

De l'étude de toutes ces théories, une conclusion s'impose : c'est qu'aucune n'est suffisante pour l'ensemble des faits, aucune ne nous satisfait parfaitement. Nous avons recherché les causes qui déterminent l'éruption antipyrinique. Mais, avec les auteurs, nous ne nous sommes point préoccupé, dans l'étude de cette pathogénie, du caractère même de ces éruptions. C'est là une grosse faute de méthode dans un sujet aussi complexe, et que Apolant de Berlin a très justement signalée : « Chaque médicament, dit-il, est à examiner en lui-même et on arriverait à des conclusions inexactes en rassemblant les différentes observations. Les expériences au sujet de l'action des alcaloïdes sur d'autres organes doivent nous servir d'exemple. C'est ainsi que nous observons après l'emploi de la physotigmine et de la muscarine un très grand rétrécissement pupillaire et une crampe de l'accommodation, bien que leur façon d'agir soit totalement différente, puisque l'une excite directement les terminaisons de l'oculomoteur,

l'autre les faisceaux musculaires du sphincter. »

Les caractères principaux des antipyrinides c'est *d'être nettement localisées, de récidiver sur place et de laisser une pigmentation persistante*. Réserveons un instant ce dernier point et étudions cette localisation et cette récidive sur place. Sans doute ce caractère n'est pas absolument constant. Nous avons déjà vu la multiplicité des formes éruptives que provoque l'antipyrine : l'urticaire, l'eczéma, l'herpès ne nous intéressent point ici. Leur banalité ne saurait rien nous apprendre. Il en est de même de bien des symptômes accessoires de ces éruptions, tels que bulles, vésicules, papules. Prenons donc une forme d'éruption antipyrinique qui soit en quelque sorte typique, qui présente au complet les caractères qui font l'originalité même de l'antipyrinide, nous voulons dire les *éruptions érythémato-pigmentées fixes* dont M. Brocq en France nous a donné en 1894 une description qui est maintenant classique.

Apolant, qui dans cette question a le singulier avantage de présenter lui-même une sensibilité cutanée exquise à l'antipyrine, s'est livré sur lui à toute une série d'expérimentations, dans le but de préciser la pathogénie de ces éruptions érythémato-pigmentées, et il a surtout cherché à trouver dans la façon dont l'organisme réagissait suivant le mode d'application, des résultats qui permissent de déduire *le point d'attaque* du médicament. « Depuis des années, dit-il, j'avais observé que toutes les fois que je prenais de l'antipyrine, il survenait un érythème récidivant sur

place. Il en persiste encore une tache grosse à peu près comme un thaler, au niveau de la tempe droite, et une rougeur diffuse, très prurigineuse sur la peau des parties génitales, tandis que les autres inflammations et rougeurs observées auparavant sur le front, sur les paupières et sur les lèvres ont disparu dans le courant de l'année. Les érythèmes apparaissent déjà après l'absorption en une fois d'une dose de 0,05 d'antipyrine, ce qui correspond à une dilution dans le sang de 1 pour 100.000, et disparaissent quelques jours après en laissant comme reliquat une pigmentation typique.

Restait la question de savoir comment se comporte la peau lorsqu'on fait des applications externes de pommade. Je fis préparer dans ce but une pommade de lanoline à 10 pour 100 d'antipyrine et je fis des frictions avec de petites quantités de la grosseur d'un pois de cette pommade, sur les différentes parties du corps. Cette expérience donna ce résultat intéressant : les points prédisposés, plus haut mentionnés, ayant été frottés avec cette pommade, *l'érythème se produisit comme après l'absorption interne du médicament*. En frottant d'autres parties de la peau, que les parties prédisposées, on ne provoqua d'érythème ni sur ces parties, ni sur les parties prédisposées. »

Laissons de côté pour l'instant la dernière partie de cette observation, sur laquelle nous reviendrons et analysons les faits rapportés par Apolant. Nous remarquerons d'abord que pour lui l'antipyrine agit en nature, et qu'elle agit directement sur le système ner-

veux. Il est certain que son observation est singulièrement difficile à interpréter autrement, que par une action directement périphérique sur les terminaisons nerveuses des territoires cutanés sensibles à l'antipyrine. Nous avons vu qu'il emploie une quantité de la grosseur d'un pois d'une pommade au dixième. Il est assez difficile de préciser la quantité employée, mais elle n'est certes pas supérieure à 0,10 cent. Or appliquée sur une étendue très restreinte, aux lieux mêmes des anciennes éruptions, elle réveille, au même titre que l'ingestion d'antipyrine, une éruption typique. Et la friction avec cette même pommade, d'autres lieux du corps, ne produit rien, ni sur place, ni aux endroits sensibles. Que deviennent dans un cas comme celui-là toutes les théories sanguines? Il semble bien qu'il faille conclure d'un fait semblable à une action nerveuse. Mais cette éruption est-elle le fait d'une action directement périphérique sur les terminaisons nerveuses, ou d'une action réflexe?

« L'action réflexe, dit Apolant, est tout à fait à exclure, car il serait incompréhensible qu'elle désorganisât une région de peau manifestant l'idiosyncrasie, et jamais d'autres parties de la peau et d'autre part que ce réflexe agit seulement sur les parties du corps frottées et point sur les parties idiosyncrasiques qui sont éloignées : si je me frotte la tempe l'érythème survient à la tempe et non aux parties génitales et *« vice versa »*. On devrait comprendre qu'il est tout à fait absurde de supposer que les fibres sensibles et vaso-motrices formant le cercle réflexe correspondent à la même région de la peau. »

Restent à expliquer, les cas par résorption cutanée simple qui correspondent en fait à une absorption stomacale. Nous avons vu qu'avec une petite quantité de pommade au dixième, Apolant n'avait rien obtenu. Il n'en fut pas de même avec une pommade suffisamment concentrée et largement appliquée sur de grandes étendues. « En effet, dit Apolant, j'obtins une éruption. Il fallait pour cela une pommade contenant une quantité de 3 grammes d'antipyrine. J'ai frotté cette quantité sur les extrémités inférieures et sur le tronc, très légèrement, pendant un espace de 3 à 5 minutes, après m'être auparavant assuré de l'intégrité absolue des parties frottées. Je n'ai observé jamais la moindre rougeur ou les moindres troubles, au niveau des parties frictionnées. Par contre, j'obtins une tache érythémateuse de forme typique *bien qu'atténuée* au niveau de la tempe et cela d'un intérêt particulier — seulement au bout d'environ 15 heures... Nous voyons donc que la peau résorbe d'une solution d'antipyrine de 3 grammes une quantité telle que la solution dans le sang après 15 heures est de 1/100.000. Nous avons appris à connaître que c'était là la dose minima dans le cas de l'usage interne. On ne peut pas dire simplement que dans ces quinze heures il n'a été résorbé que 0,05 d'antipyrine car il est possible aussi qu'une certaine quantité ait été éliminée. »

Quoiqu'il en soit de l'opinion d'Apolant dans un cas semblable, pour interpréter la façon d'agir de l'antipyrine, et maintenant nos réserves à ce point de vue, il nous faut cette fois admettre comme intermédiaire l'ac-

tion sanguine. Mais cette action s'exercera-t-elle aussi périphériquement ou par l'intermédiaire des centres nerveux ? Ces troubles vaso-moteurs et trophiques sont-ils d'origine terminale ou d'origine centrale ? Morrow faisait déjà de l'idiosyncrasie une susceptibilité irritative du système nerveux, due à une structure congénitale particulière des nerfs, et particulièrement du système vaso-moteur des téguments. L'idiosyncrasie médicamenteuse rentrerait dans le cadre des névroses. « Bien que pour moi personnellement, dit Apolant, il n'y ait aucun doute que cette action est périphérique, je dois cependant accorder qu'une solution définitive de cette question n'est pas actuellement possible. On pourrait en effet soulever l'objection suivante : la cause véritable de la tache érythémateuse peut très bien être trouvée dans une irritabilité anormale des terminaisons nerveuses au point considéré de la peau. De même que l'antipyrine appliquée extérieurement est capable de provoquer cette irritation, de même cet effet pourrait être produit par une excitation centrale anormale qui *d'ailleurs atteint tout le centre vaso-moteur mais qui ne peut se manifester que sur la région cutanée en question*, parce que, en langage physiologique, l'onde d'excitation est différente ici de ce qu'elle est lorsqu'il s'agit d'une peau normale. En d'autres termes, l'idiosyncrasie peut être *une idiosyncrasie périphérique* et l'action de l'antipyrine être néanmoins *une action centrale*. Pour moi, ce qui m'engage à repousser cette objection et à admettre également une action périphérique dans cette apparition d'un érythème après

absorption interne (ou résorption cutanée) c'est ce fait que je ne puis que difficilement croire que des effets si parfaitement identiques puissent être obtenus avec le même remède par deux chemins aussi différents que l'excitation des terminaisons périphériques et celle des centres nerveux. »

Il nous resterait un troisième caractère à étudier, de ces éruptions érythémato-pigmentées fixes. C'est précisément cette pigmentation. Nous avons vu que la plupart des éruptions érythémateuses par l'antipyrine présentent ce caractère presque constant de laisser aux lieux mêmes de l'éruption des taches pigmentées, dont la persistance variable suivant les observations peut aller de quelques jours à des années. Tantôt à une première ingestion succède une éruption qui laisse aux points attaqués, une pigmentation d'abord très nette, puis qui va peu à peu en s'effaçant, jusqu'à disparaître complètement, cela souvent même en quelques jours, tantôt l'éruption est suivie de taches pigmentées indélébiles, chaque nouvelle éruption accentuant seulement la pigmentation, ou produisant de nouvelles taches dont la teinte plus claire contraste avec les points précédemment attaqués, tantôt enfin la première ou les premières éruptions ne laissent point de trace et ce ne sont que de nouvelles éruptions qui laissent des taches pigmentées.

Comment comprendre la pathogénie de ces pigmentations ? M. Raymond à propos de l'observation d'un addisonnien a publié en 1892 un article dans les *Archives de Physiologie* où il essayait d'éclairer la

pathogénie des pigmentations anormales chez l'homme. Peut-être pourrions-nous à la lumière de ces recherches, saisir quelque analogie qui nous permettrait de préciser la pathogénie des pigmentations antipyriniques. M. Raymond après avoir fait remarquer que les cellules épidermiques n'ont pas la faculté de produire du pigment par elles-mêmes, et que pour toutes les parties du corps le pigment est apporté aux cellules épidermiques par des cellules migratrices qui sont en rapport avec les vaisseaux, montre que ce pigment, qui se présente sous l'aspect de granulations plus ou moins fines, provient du sang. Chez les animaux inférieurs le pigment n'apparaît qu'après le développement du sang.

« En remontant dans l'échelle animale, pour nous approcher de l'homme, dit M. Raymond, et en considérant la fonction pigmentaire, à l'âge adulte chez un mammifère très pigmenté, le gorille par exemple, nous sommes amenés à constater l'existence de cellules pigmentaires ramifiées dans les couches superficielles du derme. Ces cellules envoient des prolongements entre les éléments cellulaires de la couche de Malpighi auxquels elles semblent céder leurs granulations pigmentaires : quelquefois même, ces cellules pigmentaires pénètrent tout entières dans l'épiderme et semblent s'y détruire en abandonnant leur pigment. Chez le nègre les choses se passent de la même façon. Karg transplante sur des nègres des morceaux de peau d'un blanc et il voit ces lambeaux cutanés prendre la couleur noire des téguments qui les entourent ; il montre que

dans ces morceaux transplantés, la couche de Malpighi est envahie par des cellules ramifiées qui lui apportent les granulations pigmentaires.

Sur le blanc il est moins facile d'étudier cette fonction si atténuée, sauf dans certaines régions normalement pigmentées... La fonction pigmentaire est tellement atrophiée qu'elle échappe à l'examen microscopique. Cependant elle existe encore, car la peau même la plus blanche se distingue d'une tache d'albinisme. Il est probable que les cellules pigmentaires du derme persistent dans la peau blanche, mais qu'elles sont presque décolorées.

Un fait bien établi c'est que les cellules chargées de l'élaboration du pigment, sont sous la dépendance immédiate du système nerveux chez les animaux inférieurs, le caméléon, la grenouille, les poissons, ainsi que des travaux déjà nombreux l'ont établi... Vulpian surtout a bien montré que les changements de coloration si marqués que l'on observe chez la grenouille sont sous la dépendance de nerfs spéciaux qui suivent le trajet des vaso-moteurs mais qui en sont distincts. Le mécanisme de ces phénomènes est le suivant: il existe dans le derme de la grenouille d'énormes cellules pigmentaires ramifiées qui s'étalent ou se contractent pour faire noircir ou pâlir la peau. Les nerfs qui font contracter les chromatoblastes et pâlir la peau suivent le trajet des vaso-constricteurs, *ceux qui font étaler les chromatoblastes et noircir la peau suivent le trajet des vaso-dilatateurs...*

Tous ces résultats sont-ils applicables aux animaux

supérieurs et à l'homme ? En d'autres termes est-il légitime d'assimiler aux énormes chromatoblastes de la grenouille les petits corps pigmentés de la peau humaine qui à première vue ont à peine l'aspect de cellules ? Je suis porté à le croire pour deux raisons.

- 1° Au point de vue de la pigmentation de l'épiderme les chromatoblastes de la grenouille se comportent exactement comme les cellules pigmentées de l'homme.
- 2° Il existe chez l'homme dans des parties qui embryologiquement appartiennent au derme, des chromatoblastes dont le développement ne le cède en rien à celui des chromatoblastes de la grenouille (pie-mère rachidienne).

Il est facile dès lors de concevoir qu'une influence trophique mise en jeu par un acte réflexe, à point de départ variable, ou directement par la lésion d'un centre nerveux encore inconnu, ira provoquer l'hypertrophie générale ou partielle de ces cellules pigmentaires... Mais il est permis de supposer que d'autres lésions (que celles, du sympathique abdominal) à localisations différentes amèneront le même résultat : lésions d'autres organes sensibles, lésions de centre, lésions de nerfs périphériques, en un mot lésions d'un point quelconque de l'arc réflexe en question...

Il est encore une autre sorte de pigmentation que l'on peut expliquer de la même façon ; je veux parler des éphélides, du masque de la grossesse. Les différentes modifications du teint dans un grand nombre de maladies, la peau terreuse des péritonitiques, la teinte jaune paille des cancéreux, etc., reconnaissent proba-

blement pour cause, en partie, des phénomènes du même ordre...

Enfin il nous serait bien difficile de donner la raison des différentes localisations des troubles pigmentaires et de leur disposition fréquente en taches ; peut-être faut-il dans ces phénomènes voir l'exagération pathologique d'une disposition normale, trop pâle pour être remarquée. »

Nous ne discuterons point ici la théorie de M. Raymond sur le transport du pigment. Les recherches de M. Carnot, de Mlle Dellandre, paraissent avoir assez nettement démontré que la cellule épidermique forme elle-même son pigment. Mais quel que soit le lieu d'élaboration de ce pigment, les conclusions sont les mêmes. Si nous nous rappelons que l'antipyrine a une action puissamment vaso-dilatatrice sur les téguments ne pourrions-nous supposer que cette action qui s'exerce par les nerfs vaso-dilatateurs, agit aussi sur les nerfs qui font étaler les cellules pigmentaires du derme, si ces cellules qui persistent dans la peau blanche, quoique décolorées, sont assimilables aux chromatoblastes de la grenouille, aux cellules ramifiées du gorille ou du nègre. D'autre part, si nous acceptons la théorie de M. Carnot, nous voyons que les différences dans l'activité de la cellule épidermique peuvent jusqu'à un certain point, rendre compte de ces variations, même à l'état normal. » Cette activité, dit M. Michel, dans sa thèse consacrée aux mélanodermies biliaires, peut en effet être augmentée par les excitations mécaniques, *chimiques* et *physiques*.

L'influence nerveuse la fait aussi varier. De même qu'il y aurait des nerfs vaso-dilatateurs et vaso-constricteurs, il y aurait des nerfs chromo-dilatateurs et chromo-constricteurs, difficilement isolables anatomiquement, contenus en proportions diverses dans les mêmes nerfs, mais ayant des centres différents. Ces nerfs sous certaines influences pourraient modifier l'activité cellulaire.

Enfin les éléments cellulaires ne trouvent-ils pas dans cette vaso-dilatation des artérioles terminales et des capillaires ainsi que dans les modifications biologiques que peut subir le sang, des conditions favorables qui leur permettent d'élaborer plus abondamment le pigment ? Nous avons signalé la fréquence du tempérament cholémique dans les pigmentations cutanées. Il est naturel de penser que c'est du fait de l'apport en excès du pigment biliaire à la peau que la mélanodermie se produit. Il y a transformation en excès du pigment biliaire en mélanine. « Il nous semble beaucoup plus vraisemblable d'admettre que, non seulement la cholémie intervient en stimulant la fonction pigmentaire des cellules épidermiques, mais encore en leur apportant, sous forme de pigment biliaire, la matière nécessaire à l'élaboration de la mélanine. On comprend par là même que la cellule épidermique, trouvant dans le sang, en abondance, l'élément nécessaire pour accomplir sa fonction pigmentaire, soit prédisposée à l'accomplir avec excès. Néanmoins, ce fonctionnement peut rester normal jusqu'au jour où une cause provocatrice vient stimuler cette activité de la cellule épider-

mique. Mais de même que la cholémie à elle seule est souvent insuffisante à amener la pigmentation, de même ces diverses excitations nous ont semblé n'amener la pigmentation, dans la grande majorité des cas où on les observe, que chez les sujets prédisposés par la cholémie (Gilbert et Lereboullet). »

Ne trouvons-nous pas enfin dans cette hypothèse de la production des taches pigmentées par la simple exagération pathologique d'une disposition normale, l'ébauche d'une théorie séduisante ? Peut-être y aurait-il lieu de rapprocher de ces faits les recherches histologiques de Mibelli, rapportées par Wechselmann dans les *Archives de dermatologie et syphiligraphie* de 1899 : On sait que les exanthèmes antipyriniques résultent non seulement d'une congestion aiguë, d'un trouble angio-nerveux, mais d'une véritable inflammation exsudative de la couche papillaire et sous-papillaire du derme outre le relâchement des couches cornées de l'épiderme. La longue durée du processus chronique de prolifération et de pigmentation a pour conséquence anatomique la sensibilité morbide des parties atteintes. Une intervention nouvelle de l'agent spécifique provoque l'éveil du processus inflammatoire aigu, dans les points restés impressionnables. »

Que concluons-nous donc de cette étude sur la pathogénie des antipyrinides ? Je crois qu'il n'est guère possible de ne pas en retirer l'impression qu'aucune théorie n'est capable de nous satisfaire pour l'ensemble des faits. Pour nous la plupart des éruptions sont explicables par la formation de toxines sous l'influence

de l'antipyrine, ou la mise en action de toxines préexistantes quelle que soit l'origine de ces toxines, auto-intoxication ou résorption de toxines gastro-intestinales et quel que soit le rôle de l'insuffisance hépatique et rénale. Il n'en reste pas moins des cas où ces théories ne sont point suffisantes :

1° Les cas où l'action du médicament ingéré est si rapide, les cas où son action irritante sur l'estomac est si nettement établie que l'on ne peut expliquer l'éruption que par un réflexe gastro-cutané.

2° Les cas, comme celui d'Apolant, où l'antipyrine, en pommade, appliquée à dose infiniment faible sur les lieux mêmes des éruptions antérieures, réveille une nouvelle éruption sur place. Il nous apparaît que de tels cas ne peuvent s'expliquer que par une action directe de l'antipyrine en nature sur les terminaisons périphériques des nerfs vaso-moteurs et trophiques.

Mais quelle que soit la théorie qu'on accepte, quelle que soit la théorie qui explique un cas donné, quelle que soit pour employer le langage d'Apolant la source qui produit « l'onde d'excitation » il nous faut bien admettre une réaction spéciale à cette excitation, de certains territoires cutanés, pour expliquer cette récurrence sur place de l'érythème antipyrinique. Cette conclusion s'impose qui n'est qu'à moitié satisfaisante : ces territoires cutanés ne sont pas normaux. Nous croyons utile de rapporter ici une observation de M. Papillon parue dans l'*Echo médical du Nord* du 7 mars 1897 où l'on voit nettement l'influence d'un traumatisme sur le développement d'une antipyrinide.

Après avoir rappelé que chez beaucoup d'hystériques on peut produire pour ainsi dire à volonté des vaso-dilatations locales, (Potain dans sa clinique du 6 février 1897 rappelait l'infinie et si curieuse variété des éruptions provoquées, médicamenteuses, alimentaires, traumatiques ou autres chez les neuro-arthritiques) et que de toutes ces éruptions la plus fréquente est l'urticaire, avec ses variétés, le dermographisme entre autres, M. Papillon cite une observation recueillie à Lariboisière. Il s'agit d'une jeune blanchisseuse de 19 ans, à antécédents nettement nerveux, hystérique, entrée à l'hôpital pour une intoxication chronique par le café, — gastralgies intenses à type hyperchlorhydrique, nausées matutinales, vomissements alimentaires, crampes aux membres inférieurs, tremblements, sensation de brûlures, « par bouffées », crises nerveuses. Elle s'est soignée à l'antipyrine et est arrivée à prendre 4 à 6 grammes par jour, sans présenter aucune éruption. Mais en quelques semaines ces symptômes gastriques se sont aggravés. Elle s'est alors adonnée à l'éther et sa famille l'a fait admettre à l'hôpital.

« Nous n'insisterons pas sur les détails des résultats de l'examen de la malade, dit M. Papillon. Elle avait des crises hystériques assez violentes et de plus réclamait à grands cris de l'antipyrine et de l'éther à toute heure du jour.

Une après-midi, on lui avait accordé vers 3 heures un gramme d'antipyrine, médicament qui, nous le répétons, n'avait jusqu'alors donné lieu chez elle à aucune espèce d'éruption. Vers 4 heures, soit une heure plus

tard, comme nous passons près de son lit à la contre-visite, elle est prise d'une crise hystérique convulsive. Une compression ovarienne énergiquement pratiquée abrégéa la crise. Mais quelques instants après, nous constatons sur un bras de la malade, ainsi que sur l'abdomen, l'empreinte de nos mains qui avaient exercé une pression quelque peu énergique. Ces empreintes formaient une saillie de 3 à 4 millimètres d'élévation, de teinte rose vif, bordée d'un mince liseré blanc, le tout encadré d'une zone rouge assez étendue, — dermographisme.

Deux heures plus tard, la surveillante de la salle, inquiète, nous fit appeler. De grosses phlyctènes recouvraient toute la surface des empreintes: la malade dont la sensibilité cutanée était d'ordinaire très diminuée, se plaignait d'un prurit assez vif dans cette région. De plus la face interne de la joue droite — qui s'était probablement contusionnée contre une pointe de chicot quand on avait, au cours de la crise, aspergé la figure avec une compresse mouillée — présentait une grosse bulle, qui, crevée, laissa écouler dans la bouche un liquide dont la malade qui avait une abolition du sens gustatif ne put nous dire la saveur.

Nous crevâmes les phlyctènes pour en recueillir le liquide. Ce liquide était clair, à peine citrin, comme s'il eût provenu d'une phlyctène de brûlure. Agité avec un mélange d'alcool et d'éther il prit, par l'addition de quelques gouttes d'une solution étendue d'un sel ferrique, une teinte rougeâtre, malheureusement insuffisante pour nous permettre d'affirmer catégoriquement la présence

d'antipyrine. En même temps que l'éruption, avait apparu une injection très marquée de la conjonctive, et un coryza qui auraient pu faire croire à une intoxication par l'iode, si la malade avait pris de l'iode.

Tout guérit en quelques jours, mais depuis lors la malade, qui jusque-là avait usé et abusé impunément — quant à la peau et aux muqueuses — de l'antipyrine, se trouve devenue absolument intolérante vis-à-vis de ce médicament. Elle est revenue trois fois nous consulter depuis sa sortie de l'hôpital : deux fois pour de l'urticaire simple et une autre fois pour une stomatite ulcéro-membraneuse avec urticaire. Les trois éruptions avaient apparu de 2 à 6 heures après l'ingestion de 0,50 à 1 gramme d'antipyrine.

Le fait, dit M. Papillon, que la malade avait pu arriver à cette intoxication chronique par l'antipyrine, sans avoir jamais eu d'éruption, indiquait chez elle une tolérance — cutanée — incontestable vis-à-vis de l'antipyrine. Son système nerveux vaso-moteur — violemment perturbé déjà, intoxiqué par l'éther et le café — était jusque-là réfractaire aux excitations de l'antipyrine ; tout à coup, sous l'influence combinée — la localisation de l'éruption prouve bien l'association des deux causes — de cette excitation médicamenteuse et d'une excitation cutanée violente, il perd son immunité. Et il la perd définitivement. On a bien des fois observé qu'un sujet chez qui un médicament ou un aliment quelconque a occasionné une fois une éruption, acquérait vis-à-vis de ce médicament ou de cet aliment

une susceptibilité « idiosyncrasique » toute particulière, comme si le système nerveux s'était discipliné aux ordres de l'excitant. »

Un tel exemple montre bien, il nous semble, la localisation de l'éruption aux lieux prédisposés, aux lieux de moindre résistance. Selon les cas, la moindre vitalité du réseau vasculaire, l'irritabilité ou la paralysie des terminaisons vaso motrices et trophiques, la congestion des éléments glandulaires sudoripares, l'évolution aiguë et chronique de proliférations et de pigmentations dermiques doivent être invoquées. Elles constituent en définitive l'idiosyncrasie périphérique nécessaire pour expliquer la localisation de l'antipyridine.

Vu : le Président de thèse,

L. GILBERT

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- BAZIN, Leçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées artificielles. Paris, 1862. — KOBNER, Berl. Klin. Wochenschr. 1877. — DESCHAMPS, Contribution à l'étude des éruptions médicamenteuses Th. de Paris, 1878. — BEHREND, Berl. Klin. Wochenschr. 1879, n° 43.
1884. — ALEXANDER, Centralblatt, f. klin. med., n° 33 et 37. — ARDUIN, Gaz. hebd., 13 décembre. — BIELSCHOWSKY, Breslauer aerz. zeistch., n° 16. — BIERMER, Breslauer aerz. zeistch., n° 16. — BUSCH, Berl. klin. Wochenschr., n° 27. — CAHN, Berl. klin. Wochenschr., n° 36. — COPPOLA, Riv. di chim. med. e. farm. Torino. — DENUX, Th. de Paris. — ERNST, Centralblatt f. klin. med., n° 33. — FALKENHEIM, Berl. klin. Wochenschr. — FILCHNE, Zeitschrift f. klin. med., p. 641. — GUTTMANN, Berl. klin. Wochenschr., n° 20. — HUCHARD, Union médicale, p. 901. — MULLER, Centralblatt f. klin. med., n° 36. — MARAGLIANO, Centralblatt f. klin. med., n° 42. — MEISSEN, Deutsche med. Wochen., n° 51. — VON NOORDEN, Berl. klin. Wochenschr., n° 32. — PENZOLDT, Berl. klin. Wochenschr., n° 30. — PRIBRAM, Prag. med. Wochenschr., n° 43. — QUEIROLO, Italia medica, 5 juin. — RAPIN,

Revue méd. de la Suisse romande, n° 7. — SARTORIUS, Dissert. Erlangen. — SECRETAN, Gaz. méd. de la Suisse romande. — STRAUSS, Berl. klin. Wochensch. — TILLMANN, Th. Berlin. — X..., Bull. de la Soc. thérap.

1885. — ARDUIN, Th. de Paris. — BALLACEY, Th. de Montpellier. — BARDET, Bull. Soc. de thérap., 15 février. — BARIÉ, France méd., t. II, p. 1728. — BERNHEIM, Gaz. des hôp., n° 26. — BLOZE, Lancet, 28 février. — BRETON, Th. de Montpellier. — BROUARDEL ET LOYE, Soc. de Biologie. — CLÉMENT, Soc. nat. de méd. de Lyon, 11 mai. — DAREMBERG, Bull. gén. de th., II, p. 59. — DEVAUX, Th. de Nancy. — DRAPER, Bost. med. and. surg. journ. avril. — DUJARDIN-BEAUMETZ, Bull. de thérap., juillet-août. — FAVARI, Gaz. méd. Ital. Lomb., n° 23. — FEDELI, Raccogl. med. novembre. — FERREIRA, Contrib. à l'étude clinique etc., Rio de Janeiro. — GIORGERI, Gaz. méd. Ital. Lomb. n° 27. — GOTZE, Berl. Klin. Wochenschr. n° 10. — GOUEL, Bull. gén. de thérap. — GUTTMANN, Berl. Klin. Wochenschr. nos 24 et 25. — HUCHARD, Bull. gén. de thérap. — HUCHARD, Etude clinique sur l'A. Paris. — JACCOUD, Bull. académie de méd. 27 oct. — KAATZER, Deutsche med. Wochenschr., p. 270. — MORROW, J. of cut. and. vener. diseases, avril-mai. — NEUMANN, Berl. Klin. Wochenschr., n° 37. — PAVAY, Wien. med. Wochenschr. — PUSINELLI, Deut. med. Wochenschr., nos 10 et 11. — SANCHEZ-HERRERO, Correo med. Castellano Salamanca, p. 137. — SECRETAN, Rev. méd. de la Suisse rom. — SENATOR, Berl. klin. Wochenschr. p. 727. — STRAUSS, Berl. klin. Wochenschr. — SIGNORET, Bull. de la Soc. clinique, 11 juin.

1886. — BLOOMFIELD, The Practitioner, avril. — CATTANI, Giorn. ital. del mal. vener. et del pel. mai-juin. — CASIMIR, Th. de Lyon. — CLÉMENT, Lyon méd. — FRANKEL, Deut. med. Wochenschr. p. 44. — FRAN-

- KENBERG, New-York med. Record. — GOLEBIEWSKY, Berl. klin. Wochenschr. p. 463. — HAAS, Prag. med. Wochenschr. — LAACHE, Centralblatt f. klin. med. — MARAGLIANO, Semaine méd. — MASIUS et SYNERS, Acad. roy. de méd. de Belgique. — POSADSKY, Deut. med. Wochenschr. — PRIBRAM, Wiener med. Wochenschr. — DE REUZI, Rivista clinica, Naples. — WELT, Deut. arch. f. klin. med.
1887. — ANTUSEWITSCH, Congrès méd. Moscou. — CARAVIAS, Th. de Paris. — DALLY, Brit. med. journ. — FORSBROCK, Lancet 10 déc. — GIRARD, Rev. méd. de la Suisse rom. — GUTTMANN, Thér. Monat. — HAYS, Revue gén. de clin. et de thérap. — HESSE, Th. de Berlin. — KOBERT, Arch. f. experimentelle Path. Bd. XXII. — LEITZMANN, Berl. klin. Wochenschr. — LUTAUD, J. de méd. de Paris. — MARTINO, Bull. dei cult. di sci. med. di Sciena. — MENDEL, Thér. Monatsch. — MORROW, Drugs eruptions New-York. — RICOCHON, Gaz. heb. — ROBINSOHN, Med. Rec. — SALM, Neurol. Centralbl. — SWARTZ, Munch. med. Wochenschr. — SÉE, Gaz. des Hôp. p. 424. — SEIFERT, Centralbl. f. klin. med. — SPITZ, Thér. Monatsch. — TAYLOR, New-York med. journal. — VICTOR, Indian med. Gaz. Calcutta. — WITEHOUSE, Med. Record. décembre. — ZAKESHEWSKY, Lancet.
1888. — ALEXANDER, Bresl. arztl. Zeischr. n^{os} 11 et 14. — BALL, Acad. de Paris, 14 fév. — BARBER, Med. Record, New-York. — BERDACH, Wien. med. Wochen. n^{os} 10 et 11. — CARTER, J. of the Amer. assoc. — CEHAC, Wien Ztg. n^o 26. — CLAREMONT, South trast hauts dise med Society. — CORDES, Soc. de méd. de Genève. — DRASCHE, Wien. Klin. Wochen. I n^{os} 28 et 29. — DURAND, Gaz des Hôp. de Toulouse. — DUTT, Brit. med. J. p 1147. — EGAN, New-York Rec. octobre. — FISCHL, Thér. Monatsch. — GIQUEL, Gaz. hebdom. — GROGNOT, Bull. gén. de Thérap. — HARDY, Acad. des Scien-

- ces, 21 février. — JASCKH, Wien. med. Presse. — FENNINGS, Lancet. — LABORDE, Bull. de l'Ac. de Med. — LESSER, Deut. méd. Wochenschr. n° 14. — MAC DONALD, Brit. med. j. — MAYET, Soc. de Thérap. 14 mars. — MAZZOLI, Giorn. ital. dell. mal. ven. p. 210. — PETER, Bull. med. 25 avril. — RAOULT, Progrès méd. — RAPIN, Rev. méd. de la Suisse rom. p. 687. — ROLLET, Lyon méd. 29 avril. — ROULIN, Soc. de méd. prat. de Paris. — SÉE, Bull. Acad. de Méd. I. p. 225. — TAYLOR, Brit. méd. j. — TAYLOR ROBB, Lancet, p. 163.
1889. — BERGER, Ther. Monatsch. — BOURNS, Brit. med. j. p. 819. — LEPINE, Sem. méd., p. 57. — GLAZTEIN, Medicina St-Pétersbourg, p. 405. — GRANDCLÉMENT, Lyon méd., 17 mars. — HAHN, Centralbl. f. Klin. med. n° 49. — H. B., Med. Record, New-York, p. 431. — KOGERER, Wiener Klin. Wochenschr., n° 41. — KOLBE, Ther., Monatsch. — FUCZEK, Berl. Klin. Wochensch. — LÉPINE, Semaine méd. p. 57. — NORTHRUP, Med. News avril. — PERRET et DEVIC, Province méd. Lyon III, p. 301. — PURDON, Brit. med. J. — WATKINS, Lancet II, p. 903. — WINGRAVE, Lancet II, p. 313.
1890. — ARMS, Th. de Bonn. — BOUCHER, Bull. Soc. méd. de Rouen. — BROOKE, Monat. f. prakt. Derm. — DESSAU, J. of the Amer. med. assoc. — DUFROUSQUET-LABORDERIE, Sem. méd. — FALK, Ther. Monat. — FOX, The Brit. j. of. D. — FREY, Brit. j. London. — KOBNER, Congrès Berlin. — SALINGER, Amer. journ. p. 469. — SCHWABE-WOLDENBERG, Deut. med. Ztg. n° 45. — YOUNG, New-York med. Record, p. 409.
1891. — BIGGS, New-York med. j. — COMBEMALE, Bull. med. du Nord, p. 304. — FÉRÉ, Sem. méd. — GLAZTEIN, Medicina, St-Péters. — GREMAUD, Th. de Paris. — GRANCHER, Bull. méd., 8 avril. — LALOY, J. de méd. et ch. — LEMOINE, Méd. mod., 24 déc. — MARTIN, Union méd. — DE MOLÈNES,

- A. de D. et S. — PERRET ET GIVRE, Lyon méd., 7 juin. — ROGES, Th. de Paris. — VEIEL, Arch. f. Derm. — VERNEUIL, Ac. de méd. — WATKINS, New-York journ.
1892. — COHN, Therap. monat. — DIAZ, Revist de med. y cirurg. pract. — EICHHORST, Ther. monat. — FOURNIER H., J. des m. cut. et s. — GUTTMANN, Ther. monat. — LEMONNIER, Soc. de dermat. — LUTZ, Monat. f. prakt. dermat. — MOLLER, Ther. monat. — PETRINI, Soc. fr. de dermat. — RAYMOND, Arch. de phys. — RONDOT, Leçons sur l'A., Bordeaux. — SHORT, Brit. med. j. — THIBIERGE, Leçons sur les érupt. méd. Paris.
1893. — BRICK, Ther. Blatter. — CERNÉ, Normandie méd. 15 juillet. — CHILDE, Brit. med. j. octobre. — TREUDENBERG, Centralbl. f. Klin. med. — GOURIN, Th. de Paris. — LEWIN, Congrès dermat. de Vienne. — MOREL-LAVALLÉE, Bull. soc. fr. de D. p. 41.
1894. — BEUZLER, Deut. milit. Zeitschr. — BRASCH, Ther. Monat. — BROcq, Soc. de Derm. et S. 8 mars. — CASPARY, Arch. f. Derm. Bd. 26. — DU CASTEL, Soc. de D. et S. 8 mars. — FOURNIER, A. Soc. fr. de D. et S. — GUILLOU, Th. de Paris. — HALLOPEAU, Soc. de D. et S. 8 nov. — HARTZELL, Arch. ped. New-York. — Jullien, Soc. de D. — LEECH et HUNTER, Brit. med. J. — MOLLER, Therp. Monat.
1895. — BAUDOIN, Soc. fr. de D. avril. — BALLIN, Lyon méd. n° 46. — BODIN, Presse méd. déc. — DAREMBERG, Bull. g. de Thér. — DUBREUILH, Arch. clin. de Bordeaux. — GASTON, Soc. de D. — GREPIN, Th. de Paris. — HOCHSTETER, Ann. polycl. Lille. — LEWIN, Berl. Klin. Wochenschr. — MOREL-LAVALLÉE, A. de D. et S. — ROSENTHAL, Berl. Klin. Wochen. — SUSS, France méd. — TALAMON, Méd. mod. — VERRIÈRE, Soc. de Derm. — WICKHAM, Soc. de D.

1896. — BRICQUET, J. de M. et de Ch. 25 déc. — CARDI et VALLINI, Riform. med. VI. — CARNOT, Thèse de D. sciences Paris. — COULON et VERNY, Bull. méd. du Nord. — DALCHÉ, Soc. méd. des H. de Paris. DALCHÉ, Soc. de Thér. 23 déc. — DESCHEEMAKER, Bull. méd. du Nord, 15 août. — JADASSOHN, Verhanal der deutsch. dermat. Gesellch. Graz. — SPIETSCHKA, id. — WEBER, Lancet, 6 juin.
1897. — BLONDEL, Soc. de thér. — CLÉMENT, Th. de Paris. — DRANSART, Echo méd. du Nord, avril. — DUCHENNE, Soc. de Thér., 10 févr. — DUHOUREAU, Soc. de Thér. 10 mars. — EHRMANN, Wien méd. Wochenschr. n° 37. — GOLDSCHMIDT, Soc. de thér., 10 mars. — GROLL et MEUNIER, Dauphiné méd. février. — LYON, Soc. de Th. 10 mars. — PAPILLON, Echo méd. du Nord. — SCHEEL, Ther. Monat. — SPANOU-
DIS, Sem. méd. — TONNEL et RAVIART, Echo méd. du Nord. — VIDAL, Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux. — WALLACE, Lancet I.
1898. — APOLANT, Arch. f. D. 3 sept. — BAUDOUIN, Soc. de D. — BESNIER, Soc. de Derm. — FOURNIER H., J. des m. cut. et s. n° I. — JULLIEN et SIBUT, Soc. de D. — LESSER, Compte rendu Soc. dermat. de Berlin, mars. WECHSELMANN, Deuts. med. Wochens.
1899. — APOLANT, Dermat. Zeischrift, févr. — APOLANT, Arch. f. D. mars. — BARTHELEMY, Soc. fr. de D. 4 mai. — BONNET, Bull. et Mém. de la Soc. de m. et ch. prat. de Paris. — DEAS, Britisch J. of. D. mai. — FOURNIER A, Soc. fr. de D. 13 avril. — GRAUL, Deut. med. Wochenschr. 19 janvier. — KAPOSI, Allg. Wiener med. Z. — KLEIN, Soc. de Th. 25 oct. — PETERS, Brit med. J. 8 juillet. — WALTERS, B. J. D. juin. — WECHSELMANN, Arch. f. Derm. t. L.
1900. — DARIER, Prat. Derm., Paris, t. III. — THIBIERGE, Prat. Derm. Paris, t. II, érupt. medica. — VIRLO-
LEAUD, Thèse de Bordeaux.

1901. — BERNARD, Gaz. des H. 26 oct. — DANLOS, Soc. fr. de D. et S. 6 juin. — GILBERT ET LEREBoullet, Sem. méd. 24 juillet. — SIMON, Soc. de Pédiatrie, nov. — TROISFONTAINES, Ann. de la Société médico-ch. de Liège.
1902. — DANLOS, Soc. fr. de D. et S. 1 mai. — GILBERT ET LEREBoullet, Soc. de biol., 26 juillet. — GILBERT ET LEREBoullet, Soc. méd. des H. 2 mai. — MICHEL, Th. de Paris.
1903. — LEREDDE ET PAULTRIER, Soc. de Biologie, juillet. — DANLOS, Soc. de D. et S. 4 juin.